ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Année 1971 n° 56

# ULTRASTRUCTURE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIEE SQUELETTIQUE DES MAMMIFÈRES

## THÈSE

**pour le doctorat vétérinaire**

Diplôme d'Etat

*Présentée et soutenue publiquement en juin 1971*

*devant*

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

*par*

**PARAGON Bernard, Marie**

Né le 30 septembre 1946 à PARIS (14e)

Jury :

*Président :* M. GUILHEM, Professeur de l'Université Paul-Sabatier

*Assesseurs* M. BERTHELON, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire

M. VAN HAVERBEKE, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire

CEPADUES
29, boul. Carnot, 29
TOULOUSE

# Ultrastructure de la fibre musculaire striée squelettique des mammifères

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

# ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

**Directeur** ..... M. FLORIO
**Directeurs Honoraires** .. MM. PONS
DARRASPEN

Professeur Honoraire: M. LOMBARD

## PERSONNEL ENSEIGNANT

**Chaire de Pharmacie et Toxicologie :**
Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Maître-Assistant ..... Mme BURGAT-SACAZE
*Pharmacie et Toxicologie*

**Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales :**
Professeur titulaire ..... M. RICO
Maître-Assistant Agrégé .. M. LORGUE
*Physique biologique et médicale*
*Chimie biologique et médicale*

**Chaire d'Anatomie des Animaux Domestiques :**
Professeur titulaire ..... M. PAVAUX
*Anatomie descriptive - Extérieur*
*Anatomie appliquée - Tératologie*

**Chaire de Physiologie et Thérapeutique :**
Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Maître-Assistant Agrégé .. M. FARGEAS
*Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie*

**Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique :**
Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
Maître de Conférences, non chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. CABANIE
*Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique*

**Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale :**
Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître-Assistant ..... M. EECKHOUTTE
*Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale*

**Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires :**
Professeur titulaire ..... M. BRIZARD
Maître-Assistant ..... M. DORCHIES
*Zoologie appliquée - Parasitologie externe*
*Parasitologie interne - Clinique*

**Chaire de Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores :**
Professeur titulaire ..... M. FLORIO
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. LESCURE
Maître-Assistant ..... M. GUELFI
*Sémiologie et Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique*

**Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour :**
Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences, non chef de Service, Prof. sans Chaire ..... M. ESPINASSE
*Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour - Clinique*
*Clinique ambulatoire*

**Chaire de Pathologie Chirurgicale :**
Professeur titulaire ..... N.
Maître de Conférences, Chef de Service ..... M. CAZIEUX
*Propédeutique et Sémiologie chirurgicale*
*Technique chirurgicale - Pathologie chirurgicale*
*Podologie - Clinique*

**Chaire de Pathologie de la Reproduction :**
Professeur titulaire ..... M. BERTHELON
Maître de Conférences, non Chef de Service, Prof. sans chaire ..... M. ROYAL
*Sémiologie et propédeutique*
*Pathologie de la Reproduction*
*Obstétrique - Clinique*

**Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire :**
Professeur titulaire ..... M. SAURAT
Maître-Assistant ..... M. CHANTAL
*Maladies Contagieuses - Zoonoses*
*Législation Sanitaire*

**Chaire de Pathologie Générale - Microbiologie - Immunologie :**
Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
*Microbiologie - Immunologie*
*Pathologie Générale*

**Chaire de Zootechnie et Economie Rurale :**
Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Maître-Assistant ..... M. DARRE
*Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène Générale*
*Zootechnie - Elevage - Economie Générale et des productions animales*

**Chaire d'Alimentation :**
Professeur titulaire ..... M. FALIU
Maître-Assistant Agrégé .. M. GRIESS
*Botanique appliquée et Bromatologie*
*Agronomie - Alimentation*

## COURS COMPLEMENTAIRES
## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses ..... M. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses ..... M. ARMENGAUD
Energétique ..... M. LABOUCHE
Initiation à l'informatique biomédicale ..... M. FERNET
Agronomie ..... M. COMBRET
Métabolismes ..... M. RAYNAUD

---

*La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).*

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

**Année 1971** **n° 56**

# ULTRASTRUCTURE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIEE SQUELETTIQUE DES MAMMIFÈRES

## THÈSE

Diplôme d'Etat

**pour le doctorat vétérinaire**

*Présentée et soutenue publiquement en juin 1971*

*devant*

L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

*par*

**PARAGON Bernard, Marie**

Né le 30 septembre 1946 à PARIS (14e)

Jury :

*Président :* M. GUILHEM, Professeur de l'Université Paul-Sabatier

*Assesseurs* M. BERTHELON, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire

M. VAN HAVERBEKE, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire

**CEPADUES**

29, boul. Carnot, 29

TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

*Puissent-ils trouver dans ce modeste travail, le témoignage de mon affection sincère et de ma profonde reconnaissance.*

A MA FEMME

*Gage de mon profond amour.*

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

M. LE PROFESSEUR GUILHEM

*de l'Université Paul-Sabatier*

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Hommages respectueux.*

A NOTRE JURY DE THESE :

M. LE PROFESSEUR BERTHELON
*de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

*Chevalier de la Légion d'Honneur*

*Qui nous a fait l'honneur de nous accepter dans son service. Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.*

M. LE PROFESSEUR VAN HAVERBEKE
*de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

*Qui, par son bienveillant accueil, a permis la réalisation de ce travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR CABANIE

*Qui n'a ménagé ni ses efforts, ni sa patience, pour nous guider dans l'élaboration de ce travail.*

*Respectueuse reconnaissance.*

A TOUS NOS MAITRES

*de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse*

*Hommage de notre reconnaissance.*

# PLAN

INTRODUCTION.

CHAPITRE I : *STRUCTURE D'ENSEMBLE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIEE.*

1. — STRUCTURE GENERALE.
2. — LE SARCOLEMME.
3. — LES NOYAUX.
4. — L'APPAREIL DE GOLGI - LYSOZOMES - LIPOPIGMENTS.
5. — LE CHONDRIOME.
6. — LE RETICULUM SARCOPLASMIQUE.
   - — Disposition générale.
   - — Particularités de la disposition du réticulum sarcoplasmique au niveau de la strie Z : la triade.
   - — Connections du réticulum sarcoplasmique avec le sarcolemme et avec la strie Z.
   - — Ultrastructure fine de la membrane du réticulum.
7. — LE SARCOPLASME.
8. — LE GLYCOGENE MUSCULAIRE.
9. — LA MYOGLOBINE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIEE.
10. — LES MYOFIBRILLES.

CHAPITRE II : *ULTRASTRUCTURE DES MYOFIBRILLES.*

1. — ULTRASTRUCTURE D'ENSEMBLE DES MYOFIBRILLES.
2. — ETUDE PARTICULIERE DE LA STRUCTURE DE LA STRIE Z.
3. — ETUDE PARTICULIERE DE LA STRIE M.
4. — LA JONCTION MUSCULO-TENDINEUSE.
5. — DISCUSSION DES NOTIONS MORPHOLOGIQUES APPORTEES PAR :
   - — la microscopie électronique,
   - — les études de biréfringence au microscope optique,
   - — les mesures d'indice,
   - — les méthodes de diffraction des rayons X.

CHAPITRE III : *BIOCHIMIE MOLECULAIRE DU MUSCLE STRIE.*

1. — L'ACTINE.
2. — LA MYOSINE.
   — structure de la myosine,
   — propriétés de la myosine,
   — l'actomyosine.
3. — LA TROPOMYOSINE.
4. — DONNEES COMPLEMENTAIRES RELATIVES A LA STRUCTURES DES PROTEINES DU MUSCLE FOURNIS PAR L'ETUDE AUX RAYONS X.

CHAPITRE IV : *PHYSIOLOGIE STRUCTURALE : LE CYCLE PHYSIOLOGIQUE EXCITATION - CONTRACTION - RELAXATION.*

1. — VARIATIONS MORPHOLOGIQUES AU COURS DE LA CONTRACTION.
2. — PROBLEMES POSES PAR LA PRESENCE DES BANDES DE CONTRACTION.
3. — DISCUSSION DU SCHEMA PROPOSE POUR LA CONTRACTION MUSCULAIRE.
4. — IMPORTANCE ET ROLE RESPECTIF DE L' A T P ET DES IONS $Ca^{2+}$ ET $Mg^{2+}$.
5. — PHYSIOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE.
6. — ASPECT ENERGETIQUE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE.

CONCLUSION.

LES DIFFERENTS TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES SQUELETTIQUES.

# INTRODUCTION

La fibre musculaire striée est l'unité cytologique, c'est-à-dire l'unité structurale et fonctionnelle du tissu musculaire strié squelettique.

Son étude a suscité depuis longtemps de très nombreux travaux. Depuis l'avènement de la microscopie électronique, leur nombre est devenu considérable.

Nous nous proposons de rassembler dans ce travail l'essentiel des connaissances actuelles relatives à l'ultrastructure des constituants de la fibre musculaire striée squelettique des Mammifères et d'envisager les notions qui en découlent quant à son fonctionnement physiologique.

Les zones de jonctions neuromusculaires et l'histogénèse seront exclues de cette étude.

## CHAPITRE I

## *STRUCTURE D'ENSEMBLE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIEE*

Après un rappel rapide de la structure générale de la fibre musculaire striée squelettique, nous étudierons l'un après l'autre, les différents éléments constitutifs de la cellule musculaire.

### 1. STRUCTURE GENERALE

La musculature striée représente 40 % du poids du corps. L'étude d'une section musculaire permet de mettre en évidence, à un faible grandissement, des fibres musculaires striées, regroupées en faisceau primaire dans de l'endomysium, lui-même entouré par le périmysium ; la réunion de plusieurs faisceaux primaires forme un faisceau secondaire.

La dissociation d'un fragment de muscle dans de l'alcool à 60 ° permet de voir, toujours à un faible grandissement, que le muscle est formé d'un grand nombre d'unités : les fibres ou cellules musculaires. Elles se présentent comme de longs éléments grossièrement cylindriques et multinuclées. Leur longueur est variable selon le chef musculaire auquel elles appartiennent et peut varier de 1 à 40 mm. Elles sont réunies en faisceaux et leurs extrémités fusionnent avec les fibres tendineuses. Quant à leur diamètre, il varie chez les Mammifères de 10 à 100 $\mu$. Dans les autres classes animales, l'éventail est encore plus large. (Schéma n° 1 )

Un examen sommaire montre que la structure est identique sur toute la longueur. A un plus fort grandissement, l'examen d'un fragment de fibre musculaire striée en coupe longitudinale permet de distinguer (schéma n° 2) :

— le sarcolemme, membrane périphérique de nature conjonctive qui limite la cellule musculaire et qui est doublée d'une basale ;

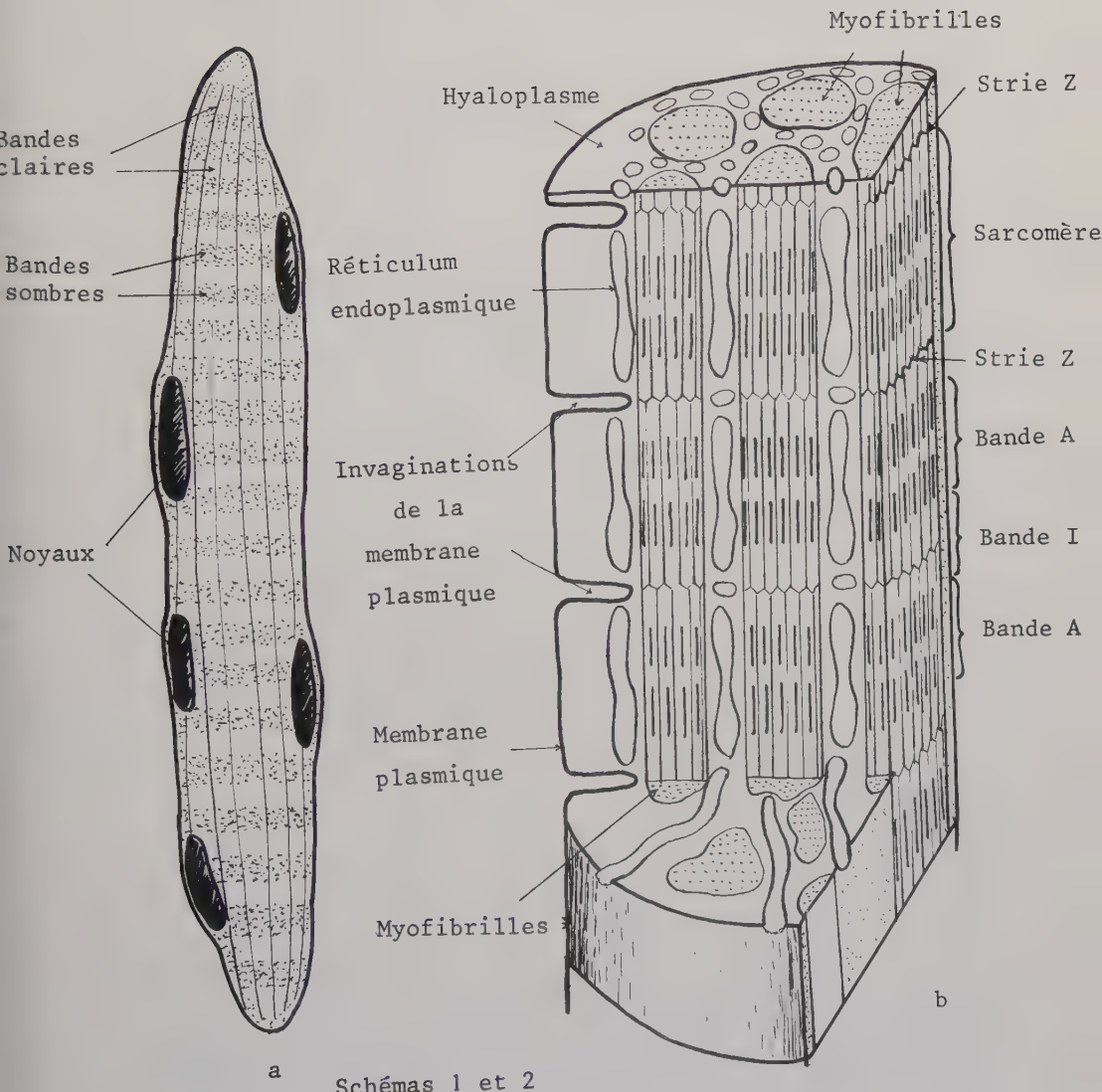
— des noyaux en position sous-sarcolemmique, latéralement alignés ; on en compte 30 à 40 par millimètre. L'observation en coupe transversale confirme leur disposition périphérique. Allongés dans le sens de la fibre, ils mesurent 1 à 3 $\mu$ de large et 5 à 10 $\mu$ de long ;

— le sarcoplasme, milieu fondamental de la cellule musculaire, chargé de myoglobine et dont la quantité, inversement proportionnelle à celle des myofibrilles, permet de distinguer les muscles blancs (riches en myofibrilles et pauvres en sarcoplasme) des muscles rouges (pauvres en myofibrilles et riches en sarcoplasme) ;

— les myofibrilles, caractérisées par une double striation longitudinale et transversale. Cette dernière est due à la succession de bandes claires et de bandes sombres. En lumière polarisée, la bande sombre apparaît biréfringente d'où son nom de bande A (anisotrope) ; la bande claire, quant à elle, n'est que très faiblement biréfringente : c'est la bande I (isotrope). La bande I est partagée en son milieu par une ligne dense qui est la strie Z. La portion de myofibrille comprise entre deux stries Z voisines est appelée sarcomère. La myofibrille peut donc être considérée comme une succession de sarcomères identiques. La bande A montre en son milieu une zone plus claire qui constitue le disque H partagé lui-même par une strie sombre, la strie M.

L'examen à un plus fort grandissement permet de mettre en évidence des filaments épais (1,5 $\mu$ de long) disposés dans la région moyenne du sarcomère et constituant la bande A. L'alignement de renflements médians sur ces filaments épais forme la strie M.

Sont également mis en évidence des filaments fins (1 $\mu$ de long) qui s'insèrent sur les bandes Z et constituent les bandes I et les parties latérales de la bande A ; leur absence dans la partie médiane de la bande A est responsable de la moindre densité de la bande H.




Schémas 1 et 2

Organisation générale de la cellule musculaire striée. a) Vue générale de la cellule montrant son aspect strié et ses nombreux noyaux périphériques. b) A plus fort grandissement, on voit sur ce bloc-diagramme les myofibrilles disposées parallèlement au grand axe de la cellule, avec leur succession caractéristique de bandes A et de bandes I. Les bandes I sont partagées par une strie Z. Des cavités de réticulum endoplasmique sont accolées aux myofibrilles. La membrane plasmique forme des invaginations profondes qui atteignent les régions des stries Z (d'après K. R. PORTER et C. FRANZINI-ARMSTRONG, 1965).

A noter que de part et d'autre de la strie M il y a une zone plus claire que le reste de la bande H (zone pseudo H selon la terminologie de HUXLEY).

## 2. LE SARCOLEMME

Le sarcolemme est une membrane plasmique qui limite extérieurement la fibre musculaire striée et sépare celle-ci de l'endomysium assurant ainsi l'adossement des fibres musculaires les unes contres les autres. Cet endomysium se limite à une mince couche conjonctive visible en microscopie optique sur les colorations trichromiques ; il dessine le pourtour de la fibre.

Le sarcolemme a une épaisseur variable (70-75 Å environ).

Le sarcolemme proprement dit présente parfois des replis, soit transversaux, le plus souvent en regard de la strie Z, soit longitudinaux ; ils découpent alors le sarcoplasme en secteurs plus ou moins importants et d'une manière plus ou moins parfaite (FAHRENBACH, 1962).

Dans certaines régions souvent caractérisées par une plus grande richesse du sarcoplasme en reticulum sarcoplasmique, cette membrane est très plissée et d'un aspect fragile.

En microscopie électronique, le sarcolemme apparaît recouvert extérieurement par un revêtement très finement granuleux, non fibreux et de faible densité aux électrons, qui constitue la membrane basale. L'épaisseur de cette basale est très variable ; localement, elle peut atteindre 1 000 Å, diminuer progressivement et en certains points, on peut ne plus l'observer. Par contre, ce revêtement est particulièrement épais au niveau des jonctions neuromusculaires et recouvre non seulement la membrane musculaire mais les membranes des axones dans le proche voisinage de la fibre musculaire. La membrane basale est posée sur la membrane plasmique mais elle n'en épouse par les petites aspérités quand cette dernière est plissée, pas plus qu'elle n'est entraînée lorsqu'elle existe au niveau des replis.

A l'intérieur de la fibre la membrane plasmique est soulignée par une rangée de « caveolae intracellulares » analogues

aux vésicules de pinocytose, mais qui, en fait, sont des bourgeons internes d'invagination du sarcolemme qui préfigurent la formation des systèmes transversaux ou système T.

En effet, après fixation par la glutéraldéhyde, il a été montré que le sarcolemme de la fibre musculaire striée des Vertébrés se prolongeait à l'intérieur de la fibre sous forme d'un système en tubules appelé système T. Ces tubules intracellulaires sont d'une part en communication avec le milieu extracellulaire et d'autre part en contiguïté avec le réticulum sarcoplasmique contribuant de la sorte à la constitution d'une structure particulière appelée « triade » (des connections transversales entre le système T et le réticulum sarcoplasmique ont en effet été montrées par WALKER. De plus, si la majeure partie du système T est orientée transversalement par rapport aux myofibrilles, parfois on peut observer des connections longitudinales reliant les divers systèmes T transversaux entre eux).

La question s'est donc posée de savoir si le système T était une formation sarcolemmique ou réticulaire. Il semble que le système T soit véritablement de nature sarcolemmique. En effet, l'étude de la différenciation du système T et du réticulum sarcoplasmique au cours du développement du muscle squelettique avait montré que le réticulum et le système T avaient des origines différentes, ce dernier provenant de l'invagination du sarcolemme (TSHIKAMA, 1967). En fait, des travaux plus récents proposent un schéma constructif différent : l'observation de très jeunes fibres musculaires permet de mettre en évidence, au sein du sarcoplasme, un réseau membraneux tridimentionnel. Cette charpente est formée de tubules, régulièrement disposés suivant un schéma hexagonal ou tétragonal. Ces tubules présentent une membrane limitative identique à celle que l'on rencontre dans les systèmes T déjà différenciés. Les tubules constituant cette sorte de charpente sont accessibles à la ferritine présente sous forme de particules en suspension dans le milieu de culture. Cela indique l'existence de communications avec l'extérieur, c'est-à-dire avec le liquide extracellulaire. De ce fait, cette charpente peut-être considérée comme une structure possible à l'origine de l'élaboration des

tubules transversaux du système T, cette structure s'ouvrant ultérieurement à l'extérieur.

De plus, ZADUNARSKY a démontré la présence de sodium dans les tubules transversaux de la fibre musculaire striée fixée par le tétroxyde d'osmium, après action du pyroantimoniate de potassium. Un important précipité de pyroantimoniate de sodium a été ainsi mis en évidence à l'intérieur du système T. La concentration en sodium du liquide du système T est bien plus élevée que celle du reste de la fibre musculaire striée et ceci viendrait corroborer l'existence de communications entre ces tubules et l'espace extracellulaire. Des expériences analogues effectuées avec de la ferritine que l'on a retrouvée dans les tubules transversaux et non dans le réticulum sarcoplasmique ont permis de conclure à l'identité de composition du liquide contenu dans le système T et du liquide extracellulaire.

Sur un plan physiologique, signalons les travaux de GAGE et EISEMBERG, 1969, qui ont montré les conséquences de la rupture du système T par action du glycérol. Cette rupture se traduit par l'interruption du cycle physiologique excitation-contraction, par des modifications du potentiel résiduel de la fibre musculaire et par la disparition du glissement des myofibrilles. Ceci souligne le rôle important du système T dans le fonctionnement de la fibre musculaire striée squelettique.

### 3. LES NOYAUX

Les noyaux de la cellule musculaire striée sont périphériques. Toutefois, on peut observer la centralisation d'un noyau, mais celle-ci est un fait rare qui ne s'observe que sur 1 % des fibres.

Le nombre des noyaux augmente en une zone située au milieu de la fibre musculaire, zone qui correspond à la jonction myoneurale.

Les travaux de FRANKE et SCHINKO ont souligné le caractère torsadé des noyaux de la fibre musculaire striée squelettique (schéma n° 3). LANE, en effet, a montré que le noyau pouvait passer d'un stade allongé ou déroulé à un stade ovoïde ou contracté. Mais le problème se pose de savoir si les change-

Schéma n° 3

Représentation de noyaux de la cellule musculaire, d'après des photographies en contraste de phase, montrant leur aspect torsadé.

ments d'aspect de la membrane nucléaire sont simplement la conséquence de l'action de forces extranucléaires exercées par les éléments contractiles ou si ils résultent de changements ultra-structuraux du noyau lui-même. En fait, il semble préférable de considérer que l'aspect torsadé du noyau des fibres musculaires striées doit résulter de modifications ioniques du secteur intracellulaire, plutôt que du mécanisme de contraction musculaire lui-même.

### 4. L'APPAREIL DE GOLGI - LYSOZOMES - LIPOPIGMENTS

Au voisinage des pôles nucléaires on distingue les saccules applatis et empilés de l'appareil de Golgi. Celui-ci occupe peu de place dans les cellules musculaires. A son voisinage, on note souvent la présence de petites vésicules identiques aux lysozomes, ainsi que des grains de lipopigment.

### 5. LE CHONDRIOME

Les mitochondries sont très nombreuses dans la fibre musculaire ; elles se rencontrent d'une part à la périphérie de la fibre en amas sous-sarcolemmiques et aux pôles nucléaires, d'autre part entre les myofibrilles. Lorsqu'elles sont situées entre les myofibrilles, les mitochondries peuvent, soit se disposer en chaînes parallèles à celles-ci, soit présenter une disposition plus ou moins annulaire entourant les myofibrilles de part et d'autre des stries Z.

Certaines mitochondries sont en contiguïté avec des gouttelettes lipidiques, de densité homogène, limitées par une sim-

ple membrane ; ces gouttelettes sont souvent partiellement extraites par les fixateurs utilisés.

Les mitochondries musculaires sont limitées par une membrane externe continue, formée de deux feuillets denses. Le milieu intérieur de la mitchondrie est représenté par une substance fondamentale ou matrice, peu dense aux électrons, et dans laquelle se trouve un système de membranes formant des crêtes ; ces crêtes sont, en fait, des replis du feuillet interne de la membrane mitochondriale. Très fréquemment, ces crêtes prennent l'aspect de tubules plus ou moins irrégulièrement sinueux. Ces tubules, en accroissant la surface membranaire, permettent ainsi un métabolisme plus intense. Les tubules ou membrane interne peuvent disparaître ou au contraire devenir plus abondants au cours des différents stades de la vie de la cellule.

En outre, Weinreb et Harman ont observé dans certains cas, une discontinuité de la membrane qui crée ainsi une communication directe entre le contenu mitochondrial et le sarcoplasme.

Il existe une relation directe entre le nombre des mitochondries présentes et l'activité métabolique de la fibre musculaire striée squelettique. Plus une fibre musculaire a une activité métabolique importante, plus son équipement mitochondrial est important. C'est en effet, au niveau des mitochondries que certains métabolites sont oxydés (en réalité déshydrogénés, l'hydrogène enlevé au substrat étant capté par les accepteurs successifs dont le dernier est l'oxygène) et l'énergie dégagée par l'oxydation sert, en partie, à régénérer de l'A. T. P. par phosphorylation de l'A. D. P.

Les travaux de Carafoli et Rossi, 1969, ont comparé l'importance respective du rôle des mitochondries et de celui du réticulum sarcoplasmique dans le pompage à partir du milieu extra-cellulaire et le maintien à niveau constant du taux des ions $Ca^{2+}$ dans le muscle. Le muscle étant placé dans des conditions optimales d'action aussi bien pour les mitochondries que pour le réticulum sarcoplasmique (30° C), on constate alors que la majeure partie des ions $Ca^{2+}$ pénétrant dans le muscle provient de la voie mitochondriale. On remarque

également que l'obtention de concentrations maximales nécessite la présence de $Mg^{2+}$ et que la substitution de Na Cl et de KCl par du saccharose dans le liquide extra-cellulaire est sans effet sur le mouvement des ions $Ca^{2+}$.

Par contre, le pompage est inhibé de façon marquante par les inhibiteurs respiratoires, par les découpleurs de la phosphorylation oxydative et par un abaissement de la température jusqu'à des valeurs proches de 0° C. Au contraire, aucun effet n'est obtenu par action des inhibiteurs du transport de $Ca^{2+}$ dans le réticulum sarcoplasmique isolé, c'est-à-dire par l'utilisation de l'ergotamine, l'ergobasinine et la caféine.

### 6. LE RETICULUM SARCOPLASMIQUE

Les myofibrilles sont entourées par un réticulum endoplasmique agranulaire, limité par une membrane simple et lisse : le réticulum sarcoplasmique.

- *Disposition générale :*

Ce réticulum se présente sous l'aspect d'un réseau formé de cavités et de tubules anastomosés, qui individualisent les myofibrilles. De très nombreux tubules disposés longitudinalement dans l'axe des myofibrilles, parallèlement entre eux, vont confluer au niveau des stries Z pour former une sorte d'anneau autour de la myofibrille. Cet anneau n'est pas homogène : il est composé de cavités de formes irrégulières et très largement anastomosées entre elles. Existent, en outre, quelques anastomoses entre les tubules longitudinaux : c'est le cas notamment au niveau de la bande H où se constitue ainsi un deuxième anneau, plus régulier encore que celui visible au niveau de la strie Z. (Schéma n° 4 - hors-texte.)

Des prolongements perpendiculaires à ces tubules vont pénétrer entre les myofilaments. Ces derniers tubules collatéraux sont très nombreux au niveau des disques clairs, et rares dans les disques sombres, en raison de la densité des myofilaments. Ils vont écarter les myofilaments des myofibrilles et sembleraient (Bouligand, 1963) pouvoir entraîner la subdivision progressive des myofibrilles en unités plus petites, expli-

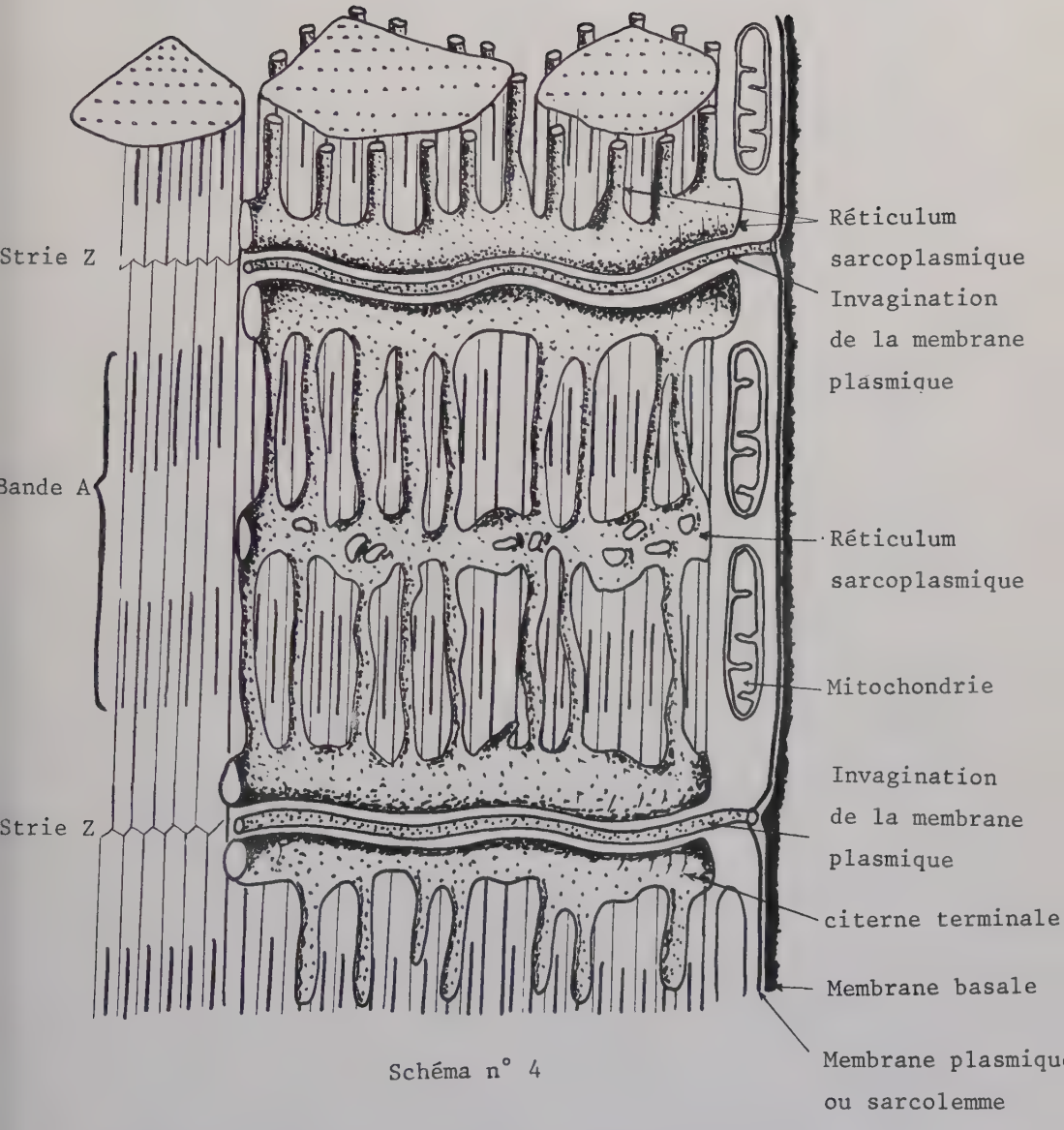



Schéma n° 4

Réticulum endoplasmique des cellules musculaires striées. Ce réticulum, appelé encore réticulum sarcoplasmique, entoure les myofibrilles et joue le rôle de réseau distributeur de calcium et d'A T P, nécessaires à la contraction. Il est accolé à de profondes invaginations de la membrane plasmique.

quant ainsi les fissures que l'on a pu observer dans le bloc myofibrillaire. Les myofilaments épais (myosine) entrent en contact avec le réticulum sarcoplasmique, soit avec les sarcotubules longitudinaux situés en région interne près des myofibrilles, soit avec le réseau réticulaire séparant les myofibrilles entre elles. Mais ces contacts sont, en fait, de simples accolements et jamais on observe d'attaches entre ces deux types d'éléments figurés.

- *Particularités de la disposition du réticulum sarcoplasmique au niveau de la strie Z : la triade :*

Au niveau de la strie Z, l'anneau formé par la coalescence des éléments du réticulum se trouve séparé de celui appartenant au sarcomère suivant par un tube transversal qui procède de l'invagination de la membrane plasmique. Ce tube qui, parfois, se présente sous l'aspect d'une succession d'éléments vésiculaires allongés, constitue le système T. L'espace qui le sépare de chaque côté des éléments du réticulum mesure d'une façon relativement constante 100 Å environ. On y observe parfois quelques grains denses situés à mi-distance entre le tube et le réticulum.

Les deux anneaux contigus, terminaison du réticulum de deux sarcomères successifs et l'invagination tubulaire du système T constituent une triade. L'étude de cette triade a permis de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de la physiologie musculaire.

- *Connections du réticulum sarcoplasmique avec le sarcolemme et avec la strie Z :*

Des connections entre le réticulum sarcoplasmique et le sarcolemme ont été mises en évidence sur environ 5 % des sections de fibres examinées (Walker et Schrodt, 1969). L'espace réticulum-sarcolemme, qui est d'environ 100 Å, est en effet traversé par des ponts dont la périodicité est généralement de 230 à 260 Å. Lors des mêmes travaux effectués sur des sections transversales de fibres, l'espace entre le réticulum et la strie Z a été également estimé à environ 100 Å. De nombreuses plages opaques aux électrons apparaissent sur ces sections

et peuvent être attribuées à des connnections existant entre le réticulum et la strie Z.

- *Ultrastructure fine de la membrane du réticulum :*

La paroi des sarcotubules, siège de la pompe calcique, apparaît après fixation au tétroxyde d'osmium, comme formée de trois couches de structures dissymétriques et d'épaisseur totale de 60 Å. La partie externe de la membrane paraît plus dense et plus épaisse que la partie interne et serait (d'après ELFIRN-HASSELBACH, 1966) le siège des sites actifs dans le transport des ions $Ca^{2+}$.

Des grains de Palade (de diamètre 150 Å) ou ribosomes, de nature ribonucléique, qui dans la fibre musculaire striée ne bordent pas le réticulum sarcoplasmique, peuvent se retrouver à l'état de grains isolés dans le sarcoplasme.

## 7. LE SARCOPLASME

Autour et entre les différents organites se trouve le sarcoplasme, moins dense que ceux-ci. De nombreux éléments protéiques y sont dissous (A T P - phosphagène - myoglobine). Divers éléments figurés peuvent y être caractérisés comme les grains de β glycogène et, dans la fibre en croissance, des ribosomes. C'est au niveau du sarcoplasme que se trouvent donc les éléments fournisseurs d'énergie (et au premier chef l'A T P) nécessaires à la contraction musculaire.

## 8. LE GLYCOGENE MUSCULAIRE

Dans la fibre musculaire striée, le glycogène se présente sous forme de particules sphériques de 30 à 50 m $\mu$ de diamètre, sans structure interne apparente et de densité aux électrons assez uniforme. Les particules correspondent à la forme élémentaire de β glycogène ; elles se disposent dans le sarcoplasme entre les myofibrilles, plus rarement entre les myofilaments eux-mêmes.

La plus grande partie du glycogène musculaire est contenue dans le sarcoplasme situé au niveau des disques anisotropes (coloration de SHADABACH au périodate de potassium).

Après traitement enzymatique (pepsine), on constate avec Rossi (1966) que le glycogène demeure sur les coupes musculaires examinées, ce qui prouve que dans le muscle, l'association glycogène-protéines est beaucoup plus solide que dans les autres tissus, le foie en particulier, et qu'il est difficile d'obtenir du glycogène musculaire séparé de tout élément protéique.

Les rapports les plus nets présentés par les particules de glycogène avec les éléments figurés du cytoplasme se situent au niveau des structures membranaires, agranulaires suivantes : les vésicules et citernes limitées par des membranes lisses, extension du réticulum sarcoplasmique ou de la membrane nucléaire externe, les vésicules dont certaines pourraient appartenir au système lysozomal, et enfin plus rarement, pourraient constituer les « corps glycogéniques ». Ces corps glycogéniques localisés dans le sarcoplasme périphérique sont formés par un enroulement régulier de citernes aplaties entre lesquelles se dispose une couche simple ou double de particules de glycogène.

### 9. LA MYOGLOBINE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIEE

La myoglobine est la chromoprotéine responsable de la coloration caractéristique du muscle strié squelettique. Les plus fortes concentrations de myoglobine sont trouvées sur les muscles de mammifères aquatiques (Goldfisher, 1967).

La myoglobine a pour rôle de faciliter la diffusion de l'oxygène depuis les capillaires jusqu'au lieu de combustion, c'est-à-dire aux mitochondries. Sa mise en évidence sur les coupes musculaires est basée sur son activité péroxydasique par action sur la 3-3' diaminobenzidine (D A B) sur le muscle fixé par la formaldéhyde. Cette activité péroxydasique, mise en évidence sur les coupes musculaires est à rapporter à la présence de myoglobine, mais aussi à celle des mitochondries. La myoglobine semble être surtout localisée au sarcoplasme situé au niveau de la bande A, à l'exception de la strie H (zone sans fins filaments), la présence de granulations colorées par le D A B de part et d'autre de la strie Z devant être attribuée aux mitochondries.

## 10. LES MYOFIBRILLES

La caractérisitique essentielle de la cellule musculaire striée est son équipement myofibrillaire ; en section transversale, les myofibrilles remplissent la presque totalité de la section de la fibre elles ont en moyenne 1 $\mu$ de diamètre et sont groupées par champ (champ de CONHEIM) ; en section longitudinale, elles sont disposées parallèlement, étendues d'une extrémité à l'autre de la fibre musculaire.

Les myofibrilles sont responsables de la striation longitudinale et transversale des fibres, visible avec les colorations habituelles en microscopie optique, plus nette encore en contraste de phase. Au microscope électronique, les myofibrilles apparaissent elles-mêmes comme constituées de filaments dont la disposition régulière explique la double striation constatée au microscope optique.

Ces faisceaux de filaments formant les myofibrilles, ne sont limités par aucune membrane : leurs sections transversales sont plus ou moins grossièrement arrondies. Les myofibrilles sont disposées parallèlement entre elles, mais sur leur longueur s'échappent des filaments qui rejoignent une myofibrille voisine ; l'individualisation des filaments en myofibrilles ne vaut donc que pour un niveau transversal donné.

Bien avant les observations au microscope électronique que nous allons détailler dans le second chapitre, on savait que les myofibrilles représentent des structures hautement organisées à l'échelle moléculaire, comme le montrent les travaux en lumière polarisée ou la diffraction de rayons X. S'ajoutant aux techniques cristallographiques, la biochimie et la microscopie électronique ont permis d'aller plus loin dans la connaissance de l'architecture des myofibrilles et leur transformation au cours de la contraction.

## CHAPITRE II

## *ULTRASTRUCTURE DES MYOFIBRILLES*

### 1. ULTRASTUCTURE D'ENSEMBLE DES MYOFIBRILLES

Les premières observations faites au microscope électronique ont porté sur des myofibrilles isolées, observées in toto, puis la technique des coupes est venue compléter ces travaux.

Les premiers résultats importants ont été ceux de HUXLEY (1957), travaillant sur le muscle psoas de lapin. Seules les coupes dont l'épaisseur ne dépassait pas 300 Å ont permis de comprendre l'organisation ultrastructurale des myofibrilles. (Schéma n° 5 hors-texte.)

Dans une coupe longitudinale convenablement orientée, on reconnaît bien les différentes bandes du sarcomère, et grâce à la combinaison des coupes longitudinales et transversales, HUXLEY a pu comprendre l'architecture dans l'espace de la myofibrille. Celle-ci est constituée par la combinaison de deux arrangements hexagonaux de filaments longitudinaux de nature différente.

La première série de filaments — les filaments primaires — est composée d'éléments de 110 Å de diamètre pour lesquels l'intervalle les séparant de centre à centre est de 450 Å. La deuxième série de filaments — les filaments secondaires — plus fins (50 Å de diamètre) forme également un arrangement hexagonal centré sur un filament épais et visible sur une coupe transversale. Selon le niveau de cette coupe transversale opérée dans le muscle, on obtient soit les filaments primaires seuls (zone H), soit les filaments secondaires seuls (bande I), soit les réseaux combinés (bande A en dehors de la zone H).

On constate également que les filaments fins se disposent de façon régulière, en couronne de six filaments fins, autour d'un filament épais, chacun d'eux à égale distance de trois filaments épais voisins ; d'où un système doublement hexagonal avec globalement deux fois plus de filaments fins que de filaments épais dans cette zone A de chevauchement.

Au niveau de la strie M, les filaments épais sont en outre renflés et unis par un système de ponts très ténus.

Au niveau de la bande I, les filaments fins arrivent dans une zone de substance dense et amorphe qui correspond à la strie Z : à ce niveau, les filaments fins forment un système quadratique régulier.

Si on examine une coupe longitudinale de muscle, il est nécessaire de déterminer au préalable son orientation cristallographique par rapport aux réseaux hexagonaux décrits précédemment. On peut ainsi observer l'alternance filaments primaires et filaments secondaires au niveau de la bande A.

Chaque filament épais porte, de plus, des prolongements qui le relient aux filaments fins, formant ainsi des ponts entre les deux espèces de filaments, disposés tous les 60-70 Å et décalés selon une progression hélicoïdale de 60° à chaque fois, si bien que pour que deux ponts se retrouvent dans le même plan, il faut attendre une périodicité de quatre et une distance de 400 Å environ.

Donc, si on considère dans un même plan le filament primaire et le filament fin immédiatement voisin, on retrouvera des ponts les reliant tous les 400 Å. D'autre part, un filament secondaire est relié à chacun des trois filaments primaires immédiatement voisins, par un système analogue de ponts espacés de 400 Å, mais placé à chaque fois dans des plans différents. La projection totale sur un même plan de tous ces systèmes de ponts donnera une équidistance apparente de 133 Å le long des filaments fins.

Il faut cependant remarquer que les filaments épais sont porteurs de ces ponts latéraux sur toute leur étendue, sauf dans une zone médiane de 0,15 à 0,2 $\mu$ de long (sur 1,5$\mu$ de large), correspondant à la zone « peuso H » entourant la

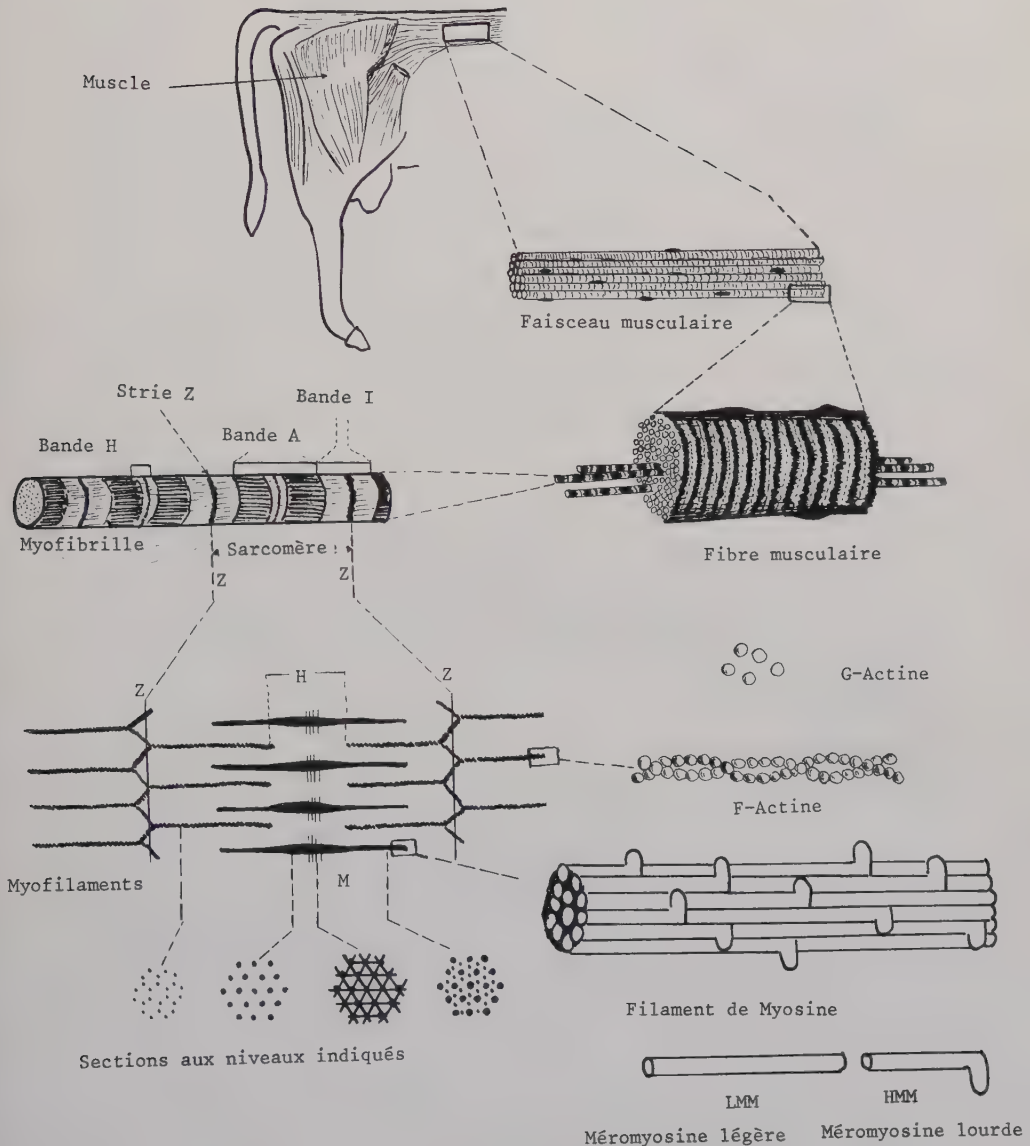



Schéma n°5

Diagramme de l'organisation du muscle strié squelettique jusqu'au niveau moléculaire.

strie M ; ainsi est éclaircie la nature de cette fine bande claire médiane.

Selon les espèces, les filaments épais ont des diamètres différents ; 250 Å chez le crabe, 800 à 1 200 Å chez les annélides, 100 Å chez les mammifères. Dans le muscle alaire de la mouche bleue, les filaments épais de 100 Å de diamètre ont une partie centrale moins dense aux électrons.

D'après HUXLEY, les filaments épais sont regroupés en paquet contenant approximativement $24 \times 10^{14}$ filaments par centimètre carré, et ceci corrobore les chiffres donnant la quantité de myosine du muscle strié. Ces calculs ont permis de déterminer le nombre de molécules de myosine (environ 400) par filament épais.

Des études ont été faites pour établir une relation entre la densité des myofilaments et la longueur du sarcomère (BRANDT, 1967). On a constaté que le nombre de filaments épais par unité de surface est directement proportionnel à la longueur du sarcomère. Ces résultats établis par microscopie électronique sont en accord avec différents travaux de diffraction des rayons X. Ces données sont d'autre part compatibles avec le fait que le sarcomère garde un volume constant au cours de ses changements de longueur ; c'est donc que le « cannage » des myofilaments se dilate alors que le sarcomère se raccourcit. Or, comme la distance entre deux myofilaments voisins est inversement proportionnelle à la racine carrée de la longueur du sarcomère, les interactions entre les filaments épais et les filaments fins pendant le raccourcissement du sarcomère peuvent se traduire par des variations de distance pouvant atteindre 70 Å, voire plus.

### 2. ETUDE PARTICULIERE DE LA STRUCTURE DE LA STRIE Z

Cette strie Z a été étudiée par de nombreux auteurs (KNAPPEIS, CARLSEN, ARMSTRONG, PORTER, REDDY, KELLY...). Les différents aspects de la strie Z selon les angles d'observation en microscopie électronique, sont à l'origine de plusieurs théories relatives à la structure de cette strie. HUXLEY signala la similitude frappante entre l'arrangement tridimentionnel mis

en évidence sur ces photos et celui visible sur des photos de cristaux de tropomyosine en certaines circonstances, et il suggéra que cette protéine pouvait représenter l'armature de la strie Z.

Sur des coupes minces, longitudinales, de muscle squelettique, l'aspect en zig-zag de la strie Z peut laisser croire que les filaments d'actine de deux sarcomères voisins traversant la strie Z entrent donc dans la constitution de ces deux sarcomères. Cependant, la présence d'une petite quantité d'actine au niveau de la strie Z sous forme de filaments unipolarisés et d'une longueur proche de 1 $\mu$, infirme l'hypothèse précédente, car s'il y avait continuité, cela impliquerait l'existence de filaments bipolaires, longs de 2 $\mu$.

Différents types d'interconnections ont été envisagés pour expliquer la réunion des extrémités des filaments d'actine d'un sarcomère avec celles du sarcomère voisin, et la constitution consécutive d'une strie Z. Il est généralement admis, à la suite d'études biochimiques, que les filaments d'actine se présentent sous forme d'une double hélice à enroulement dextre. On constate au niveau de la strie Z que les filaments d'actine d'un sarcomère sont décalés par rapport aux filaments d'actine du sarcomère suivant. Il faut donc imaginer un système d'attache des deux brins d'un filament d'actine avec les quatre brins des deux filaments opposés, car la microphotographie électronique n'a pas encore montré la structure réelle.

On constate en outre l'interpénétration des filaments d'actine voisins sur une profondeur de 400 à 600 Å qui correspond à l'épaisseur de la strie Z, mais aussi l'existence de place en place de petits ponts tendus entre les segments terminaux. D'ailleurs les sections transversales d'une fibre passant par la strie Z montrent que l'extrémité d'un filament fin vient se placer au centre du carré formé par les extrémités de quatre filaments originaires du sarcomère voisin, et que entre ces extrémités filamentaires sont tendus des ponts selon deux dispositions possibles : un premier système de ponts obliques à 45° par rapport à l'axe de ces filaments d'actine, particulièrement net et constant après fixation par le tétroxyde d'osmium, qui vont s'insérer sur les filaments d'actine du sar-

comère voisin ; la disposition de ces ponts et le réseau en cannage qui apparaît sur la coupe passant par le plan de la strie Z évoquent une disposition rotatoire analogue à celle observée le long des fibres, disposition inverse pour les filaments du sarcomère opposé.

Un deuxième système de ponts mis en évidence après fixation initiale par le glutéraldéhyde, perpendiculaires à l'axe des filaments fins, relie les extrémités des filaments d'un même sarcomère ; la superposition dans le plan de la strie Z des réseaux transversaux appartenant à l'extrémité des deux sarcomères voisins réalise un système doublement quadratique, de maille égale à 120 Å environ.

Il est remarquable de noter que cette différence d'aspect d'une même structure, apparaissant après deux fixations différentes, suggère soit une modification de la courbure des ponts en fonction de la fixation (Reedy), soit un double système de mis en évidence préférentiellement par l'une ou l'autre fixation. En faveur de cette dernière hypothèse, il faut noter la possibilité de mettre en évidence les deux dispositions de ponts obliques et transversaux sur la même strie Z.

C'est ainsi que différentes configurations spatiales ont été proposées pour la strie Z des muscles de Vertébrés (Porter, Reedy, Kelly), mais elles ne rendent souvent qu'incomplètement compte des données morphologiques. Toutefois, pour les ponts obliques, il apparaît logique d'envisager leur formation par détorsion des éléments constitutifs des filaments fins, avec (Kelly) ou sans (Reedy) formation de boucles d'un filament à l'autre. (Schéma n° 6)

En effet, suivant la thérie de Kelly, on observe donc au niveau de la strie Z, le dédoublement des filaments d'actine, le prolongement à 45° de chacun des brins formés et son retour à 45° encore par rapport à l'axe du filament, pour venir se rattacher, se confondre avec un brin issu du filament voisin d'un même sacomère.

Le principe de réunion des filaments suivant ce mode permettait également d'expliquer la jonction des filaments intracellulaires et des membranes cellulaires au niveau des

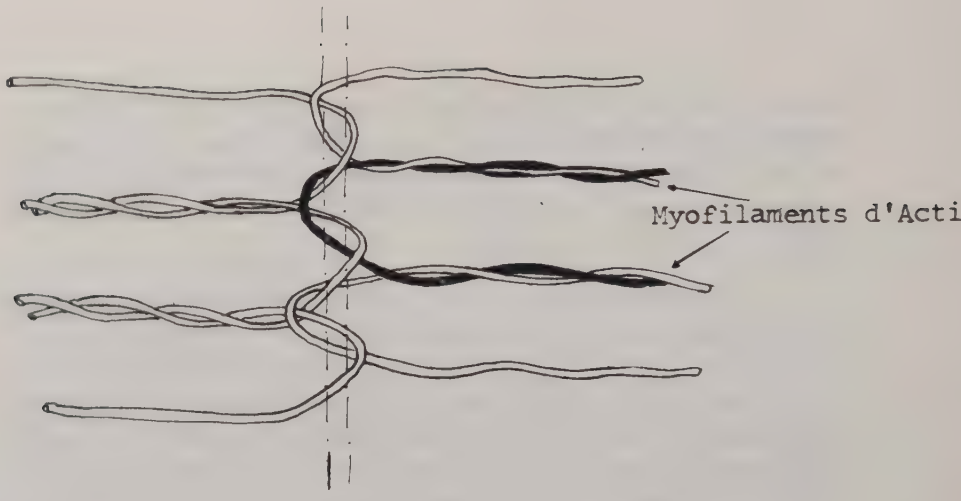



Schéma n° 6

Représentation schématique de la strie Z suivant la théorie du dédoublement du filament d'actine. Noter l'interpénétration des filaments dans les sarcomères voisins et leur retour après formation d'une boucle dans le sarcomère initial. (d'après KELLY, 1967). N.B : Un brin d'un myofilament d'actine a été représenté en noir pour mieux rendre compte du dédoublement de ce myofilament.

desmosomes. En effet, au cours des recherches sur l'ultrastructure des desmosomes et hémidesmosomes, il a été montré que les filaments intracellulaires qui convergent pour s'ancrer en un emplacement de jonction de cellule à cellule, passent en fait à l'extérieur de la cellule et reviennent à l'intérieur de celle-ci après être passé dans la boucle formée par les filaments correspondants de la cellule adjacente. Il a été également observé de telles images de filaments bouclés au niveau de la jonction muscle-tendon, et aux jonctions des cellules musculaires cardiaques. Une telle disposition de filaments bouclés pourrait représenter un modèle général d'attache intercellulaire, interfilamentaire et entre filaments et membrane. Dans ce cas particulier, cela explique donc le mode d'attache de la strie Z au sarcolemme, mais cette configuration de filaments bouclés peut aussi expliquer la structure de la bande Z située à l'extrémité du sarcomère terminal de la fibre musculaire.

Si l'on retient la théorie de la nature tropomyosinique de la strie Z, il semble raisonnable de penser que la formation initiale d'un cannage de boucles de tropomyosine constitue un support le long duquel les filaments d'actine et de myosine viendront, s'aligner, s'orienter par la suite. Une telle phase préliminaire — constitution d'un support initial de tropomyosine à l'origine de l'existence des filaments bouclés s'accorderait avec leur présence au niveau des desmosomes, près de la membrane cellulaire. L'intérêt de ces modèles communs relatifs aux desmosomes et à la strie Z, réside dans une relation hypothétique rattachant la structure fine de la strie Z aux modèles connus ou pressentis de jonction cellule à cellule. Ce modèle semble expliquer certaines images de microscopie électronique d'une manière plus plausible que les théories précédentes et il s'accorde bien avec les données classiques de la biochimie.

Mais il n'en reste pas moins qu'il ne s'agit que de l'image statique d'un tissu fixé et non de la réalité d'une structure vivante. Il est possible que les progrès de nos connaissances biochimiques et immunologiques aideront à confirmer laquelle de ces théories actuellement disponible représente le mieux l'organisation de la strie Z.

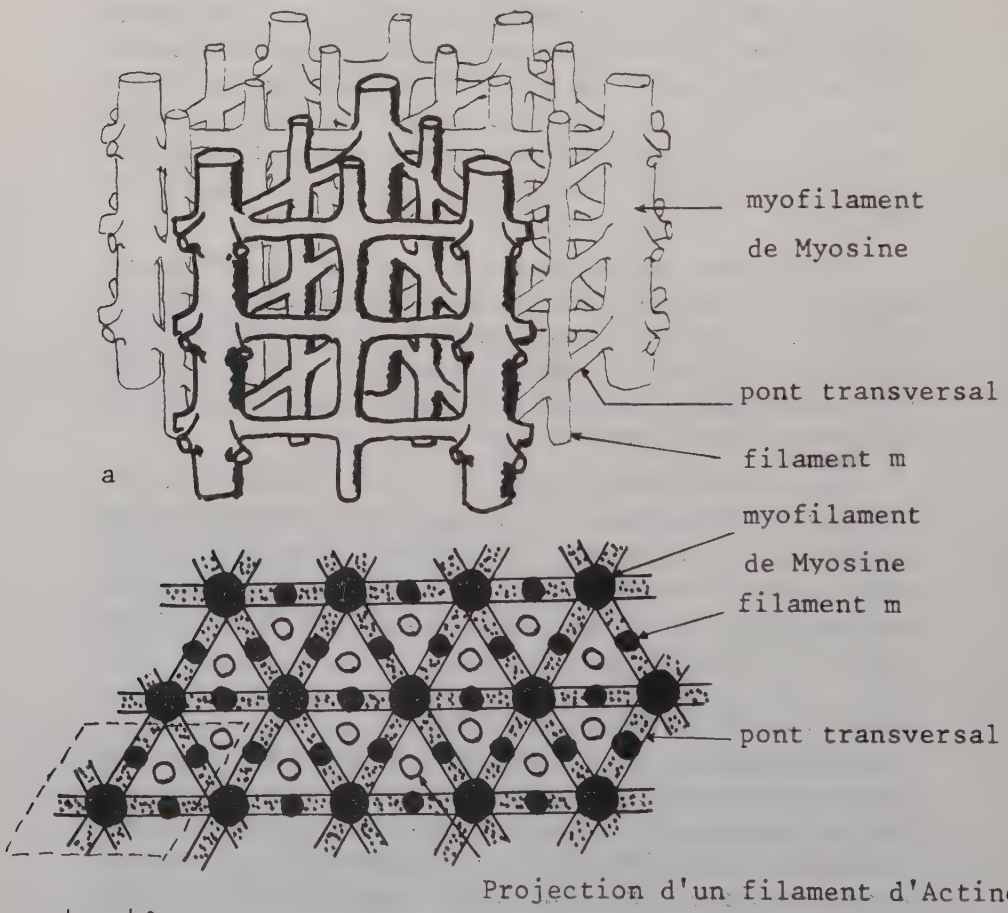
Des travaux récents de Frank A. Pepe, basés sur l'observation en lumière noire et au microscope électronique, des myofibrilles marquées par des anticorps fluorescents, montrent que au niveau de la strie Z, l'actine et la myosine sont mal visualisées par le marquage aux anticorps, et ce, sans en connaître la raison.

### 3. ETUDE PARTICULIERE DE LA STRIE M

La strie M apparaît comme une zone très opaque aux électrons, au milieu de la bande A, et ayant une largeur d'environ 750 Å et bordée par deux lignes de moindre opacité. Cette opacité importante a été attribuée à l'existence de trois à cinq rangées de ponts transversaux de 200 Å de long, reliant chaque filament épais à ses six voisins.

Outre ces ponts transversaux existeraient des filaments m, parallèles aux filaments épais (myosine), traversant la strie M et reliant chaque groupe de ponts transversaux entre eux.

En effet, au niveau de la strie M, les filaments épais semblent avoir un plus grand diamètre, d'où une plus grande opacité, que dans le reste de la bande A. Or, le diamètre des filaments épais dans la strie M est le même que partout ailleurs, mais l'opacité plus grande de cette zone s'explique lors de l'examen à de plus forts grandissements par la superposition de différentes structures, en particulier la présence des fins filaments m (50-60 Å placés parallèlement aux filaments épais (KNAPPEIS et CARLSEN, 1968). (Schéma n° 7)




Ultrastructure de la strie M. a) Disposition des fins filaments m et des ponts transversaux par rapport aux myofilaments de myosine. b) Représentation schématique d'une section au niveau de la strie M. Noter que chaque filament de Myosine est relié à ses six voisins.
(D'après CARLSEN et KNAPPEIS.)

Pendant la contraction, la strie M reste distincte alors que à un haut degré de tension, elle devient indistincte ; elle réapparaîtra après un retour à une tension correspondant à un allongement de 70 % de la fibre au repos.

Signalons également que PEPE (1968), grâce à ses travaux d'immunofluorescence, a montré que les filaments m de KNAPPEIS et CARLSEN étaient composés d'une protéine qui n'est ni de l'actine, ni de la myosine et ni de la tropomyosine. D'autres travaux sont en cours pour identifier cette protéine.

### 4. LA JONCTION MUSCULO-TENDINEUSE

A la suite de nombreux travaux, on pense actuellement qu'il n'existe pas de relation de continuité entre les myofibrilles et les fibrilles tendineuses. Les fibrilles musculaires sont partout entourées par la membrane sarcoplasmique, en particulier au niveau des culs-de-sac étroits qui dépriment les extrémités de la fibre musculaire et dans lesquels les fibrilles tendineuses se trouvent profondément engagées.

La conception de RIO HORTEGA, selon laquelle les fibrilles collagènes pénétreraient à l'intérieur de la fibre musculaire entre les myofibrilles et assureraient, sans qu'il y ait continuité fibrillaire, l'engrènement des tissus musculaires et tendineux, trouve dans ces observations une confirmation morphologique sur le plan optique. En microscopie électronique, nous avons déjà évoqué la nature de la jonction muscle-tendon, basée sur l'existence de filaments bouclés, assurant l'attache des myofibrilles à la membrane sarcoplasmique principalement au niveau des culs-de-sac nombreux et profonds que présente la fibre à ses extrémités.

### 5. DISCUSSION DES NOTIONS MORPHOLOGIQUES APPORTEES PAR :

a) *La microscopie électronique :*

Les observations au microscope électronique permettent de retrouver facilement les différentes bandes et stries de la morphologique classique, mais on doit se demander si les filaments mis en évidence à plus forts grandissements, après fixa-

tion osmique, déshydratation et inclusion correspondent à des structures qui existent réellement sur le vivant.

Il est certain qu'un fixateur comme le tétroxyde d'osmium ne conserve pas intégralement toutes les structures des myofibrilles et que des extractions se produisent durant la fixation. PALADE a montré qu'après 4 heures de fixation, le matériel de la strie Z et de la bande I avait disparu et qu'après 48 heures, celui de la bande A était également extrait. Les effets de cette extraction au cours de fixation de 30 minutes, telle que la pratique HUXLEY, sont probablement faibles, mais on ne peut les tenir pour nuls.

Cependant, les résultats obtenus avec d'autres techniques de fixation et d'inclusion sont à peu près concordants, et il semble que la notion morphologique apportée par la microscopie électronique puisse constituer une base solide pour l'interprétation fonctionnelle.

b) *Les études de biréfringence au microscope optique :*

Elles montrent une forte biréfringence de la bande A, qui s'explique par l'existence de particules allongées, donc anisotropes, orientées parallèlement. C'est l'ordonnancement parallèle qui est la cause de cette biréfringence de la bande A, et la perte de cette propriété est, par conséquent, la preuve de la disparition de cet ordonnancement.

Par contre, les zones I se montrent presque isotropes. Les premières explications de ce fait supposaient l'existence, entre les myofibrilles de cette région, d'une substance optiquement négative compensant presque la biréfringence positive de l'actomyosine. En fait, cette faible biréfringence s'explique logiquement par la quantité faible de matière orientée dans cette région du muscle et par l'arrangement peu régulier des filaments fins.

c) *Les mesures d'indice :*

Les mesures d'indice faites au microscope interférentiel montrent que la bande A contient beaucoup plus de matériel que les autres régions du sarcomère. La répartition des filaments est en accord avec ces mesures.

d) *Les méthodes de diffraction des rayons X :*

Elles confirment, dans une certaine mesure, d'une part la disposition relative des filaments, d'autre part l'existence et la répartition des ponts entre filaments. Les diagrammes de diffraction à de petits angles d'incidence peuvent être réalisés transversalement et longitudinalement par rapport au grand axe de la fibre. Dans le premier cas, ils décèlent un arrangement hexagonal d'éléments allongés parallèlement à l'axe du muscle. La distance entre les deux éléments est de 450 Å. Dans un muscle mort, l'intensité des réflexions du diagramme change brusquement et s'inverse, ce qui amène la réfraction prédominante d'un deuxième arrangement (225 Å). Ceci signifie qu'apparaît un nouveau système hexagonal corespondant à des éléments intercalés entre les éléments distants de 450 Å. Ceci correspond tout à fait à l'examen des coupes transversales au microscope électronique : c'est-à-dire aux filaments primaires observés par HUXLEY et aux filaments fins.

Les diagrammes de diffraction réalisée sous de petits angles d'incidence par rapport à l'axe longitudinal, indiquent un arrangements périodique de 420 Å et l'existence de réflexions décelables jusqu'au huitième ordre (52 Å). Ceci prouve l'existence d'une périodicité pratiquements rigoureuse. HUXLEY a confirmé, en électronique, cette périodicité de 400 Å le long de l'axe de la fibre, ce qui correspondrait à la structure hélicoïdale de la molécule d'actine (dont la périodicité est de 406 Å), cette molécule comportant un axe ternaire hélicoïdal de symétrie. Ces résultats confirment la disposition mutuelle des filaments primaires et secondaires et des ponts qui les relient, car l'existence de trois filaments voisins avec des ponts distribués en hélice amène, pour le filament fin, à une symétrie ternaire hélicoïdale.

## CHAPITRE III

### *BIOCHIMIE MOLECULAIRE DU MUSCLE STRIE*

Les myofibrilles comportent deux types importants de constituants : protéines et nucléotides.

Les protéines des myofibrilles ne peuvent être extraites que par des solutions salines de forte concentration ionique, à la différence des protéines des autres régions de la fibre musculaire qui sont solubles dans des solutions salines de faible concentration ionique. On parle ainsi souvent de protéines insolubles, celles des autres régions étant par opposition les protéines solubles. L'extraction de ces protéines insolubles que l'on désigne sous le nom de protéines de structure, provoque une désorganisation complète des myofibrilles et une disparition de leur biréfringence.

Les protéines de structure des myofibrilles sont représentées à 90 % par trois protéines fibreuses qui sont l'ACTINE, la MYOSINE et la TROPOMYOSINE. Le reste est représenté par une fraction d'actine, de myosine et de tropomyosine résiduelle inextractible et par des protéines de structure de bien moindre importance : la contractine, la métamyosine, l'alpha-actinine, la troponine (Hodge, 1959 - Szent-Gyory, 1960).

L'identification des composants chimiques essentiels des myofilaments a été apportée par l'analyse de préparations myofibillaires ayant subi des extractions différentielles fractionnées ; il a été ainsi reconnu en microscopie optique que la bande A disparaissait dans des conditions d'extraction (solution saline hypertonique) répondant à l'extration de la myosine ; en microscopie électronique, les mêmes conditions d'extraction éliminent effectivement les filaments épais.

D'autres conditions (addition de iodure de potassium) font disparaître les filaments fins ; elles correspondent à l'extraction de l'actine.

Ces données (présence de myosine dans les filaments épais et d'actine dans les filaments fins) ont été confirmées par les données pondérales concernant les composants protéiques de la fibre musculaire et par le marquage avec les anticorps fluorescents (Pepe). D'autres travaux ont établi la présence d'un troisième constituant, la tropomyosine isolée par Bailey (1948) au niveau des filaments fins.

Enfin, la nature biochimique de la strie Z n'est toujours pas clairement définie : la strie Z s'extrait en tout cas dans des conditions différentes des filaments fins et un marquage antitropomyosine ne la rend pas fluorescente.

Nous allons maintenant envisager les principales caractéristiques biochimiques des trois protéines les mieux connues.

1° *L'actine.*

Isolée par Straub (1942), elle représente 20 à 25 % des protéines structurales des myofibrilles. Cette protéine peut se présenter sous deux formes : une forme globulaire (actine G) ou une forme fibreuse (actine F). En présence d'ion, la forme globulaire se polymérise et donne naissance à la forme fibreuse. Le poids moléculaire du monomère est compris entre 57 000 (Mourmaerts, 1952) et 70 000 (Weber, 1950). La longueur de la molécule est estimée à 290 Å, et son diamètre à 24 Å. L'actine est formée par l'association de 420 amino-acides (Elzinga, 1970). La forme polymérisée est encore mal connue ; son poids moléculaire est compris entre 1,5 $10^6$ et 3 $10^6$. De l'A T P est lié à l'actine G. Au cours de la polymérisation qui transforme l'actine G en actine F, l'A T P est convertie en A D P et du phosphate inorganique est libéré.

Des travaux récents ont été effectués sur les filaments d'actine F (Spencer, 1969) : à partir des solutions concentrées et purifiées d'actine F, dont les filaments ont été orientés par passage à travers un filtre capillaire, puis soumis à diffraction de rayons X aux petits angles. On constate que l'on obtient une

diffraction maximale dans le plan équatorial, dont la position varie avec la concentration, de façon conforme à ce qu'on pouvit attendre d'un arrangement régulier de cylindres. L'espacement entre ces cylindres est de l'ordre de 120 - 260 Å et peut être utilisé pour indiquer l'existence de forces répulsives entre les filaments non en contact. Ceci permet de comprendre comment ces forces sont responsables de la stabilité de l'agencement de ces filaments même quand ils ne sont pas en contact.

Huxley a établi l'orientation des filaments fins en marquant ceux-ci par des globules de « Heavy » méromyosine (méromyosine lourde) il se forme alors des filaments dits en « tête de flèche » (ressemblant à des caractères cunéiformes) superposés, orientés tous dans la même direction et s'éloignant de la strie Z (schéma n° 8).

2° *La myosine.*

● *Structure de la myosine :*

La myosine représente 55 à 60 % des protéines structurales des myofibrilles. Les solutions hypertoniques à pH neutre extraient en même temps que la myosine une partie de l'actine. En présence de pyrophosphate, on peut empêcher l'extraction de cette dernière protéine. Par reprécipitation à partir d'une solution purifiée et ombrage des précipités obtenus, il a été possible d'obtenir (R. V. Rice) des images de molécules de myosine isolées : elles se présentent sous formes allongés, semblables à des crosses de hockey avec une tête plus grosse (40 Å) que leur queue (20 Å) (schéma n° 8).

Dans certaines conditions de reprécipitation à partir de solutions purifiées, Huxley (1964) a obtenu un assemblage de molécules de myosine en filaments très comparables à ceux des filaments épais : le modèle proposé suppose que les molécules sont imbriquées par leur queue en deux groupes orientés en sens inverse, les parties globulaires se disposant de part et d'autre, et la partie médiane (bande H) restant libre et de même longueur, quelle que soit la longueur du filament synthétique obtenu.

Le poids moléculaire de la myosine est de 450 000 environ, sa longueur est estimé à 1 600 Å et son diamètre à 24 Å. L'attaque rapide de la myosine par des enzymes protéolytiques permet de couper la molécule en deux composants bien définis : les méromyosines de poids moléculaires très différents : 100 000 pour l'une et 230 000 à 330 000 pour l'autre. On nomme encore ces composants « Light » Méromyosine (L M M) (Méromyosine légère) pour le plus léger, « Heavy » Méromyosine (H M M) (Méromyosine lourde) pour le plus lourd.

La L M M peut précipiter en cristaux bidimensionnels ayant une période axiale de 420 Å période qui s'observe au microscope électronique sous forme de fines striations qui peuvent être dues à des accumulations de sels minéraux au bout des molécules ; la longueur de la molécule est estimée à 550 Å, son diamètre à 16,6 Å.

La H M M aurait une longueur de 440 Å et un diamètre de 30 Å.

● *Propriétés de la myosine :*

La myosine a une activité enzymatique. Engel, Hardt et Ljubimova (1939) ont montré que cette protéine catalyse l'hydrolyse de l'A T P en A D P. Une autre propriété fondamentale de la myosine est que cette protéine peut former un complexe avec l'actine et donner l'actomyosine, ce complexe ne se faisant que si l'activité A T P asique de la myosine est préservée. L'action de l'A T P sur l'actomyosine est différente suivant qu'il s'agit d'une solution ou d'un gel d'actomyosine. En ajoutant à l'A T P une solution d'actomyosine, le complexe est dissocié en actine et myosine (Weber, 1956). Sur un gel, l'action de l'A.T.P. est tout à fait remarquable. Szent-Gyorgy a montré que dans un gel contenant des fibres d'actomyosine, l'addition d'A T P provoque un raccourcissement de ces fibres d'environ 10 %. La suppression de l'action de l'A T P rend ces fibres extensibles. Ce système actine-myosine-A T P est donc fondamental dans la compréhension de la contraction musculaire, et constitue un modèle qui reproduit facilement les propriétés du muscle.

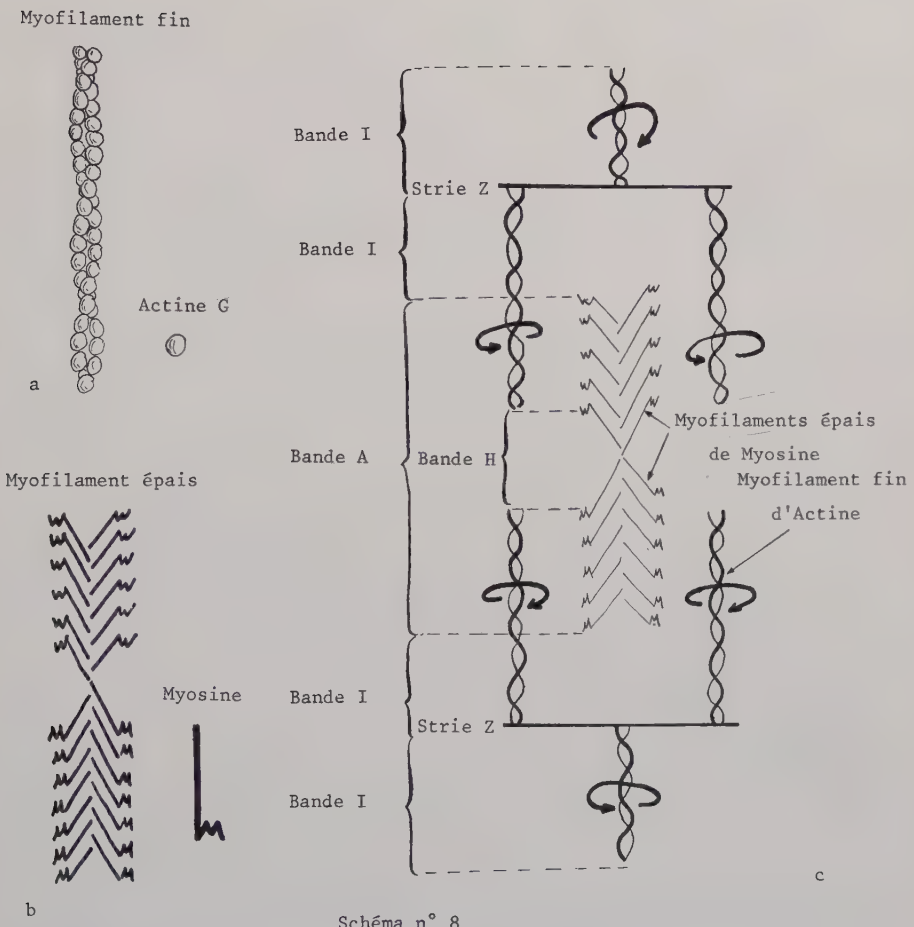



Schéma n° 8

Organisation des myofilaments à l'échelle moléculaire. a- Les filaments d'actine sont formés de deux chaînes d'actine globulaire enroulées en spirale. b- Les filaments de myosine sont fait de molécules assemblées tête-bêche. La molécule de myosine a une forme allongée et présente une tête plus renflée représentée par la partie en zigzag ; cette tête a une affinité pour l'actine et possède une activité ATP asique. c- Disposition des molécules d'actine et de myosine dans les sarcomères. De part et d'autre de la strie Z, les filaments d'actine sont enroulés en sens contraire ; les molécules de myosine sont disposées symétriquement par rapport au centre du sarcomère.
(d'après H. E. HUXLEY, 1965).

En l'absence d'A T P, la myosine accélère la polymérisation de l'actine G et stabilise l'état de l'actine F ; mais, durant la superprécipitation induite par la myosine et l'A T P, un relâchement de la structure de l'actine F est suggéré par l'augmentation des échanges de nucléotides et d'ions divalents liés à l'actine F. Ainsi, la myosine exerce une double action sur l'actine ; elle régularise à la fois la formation et la rupture des liens entre les molécules d'actines suivant la présence ou l'absence d'A T P.

La H M M forme, en s'associant in situ avec les filaments d'actine, des dessins caractéristiques dits « en tête de flèche ». Ces structures ont été mises en évidence sur les sections musculaires par Ishikawa et Bischoff (1969).

Tawada et Oosawa (1969) ont étudié l'action d'une fraction soluble de myosine (la H M M ) sur l'actine F en présence d'A T P. La polymérisation et la dépolymérisation sont toutes deux accélérées par le système H M M -A T P sans qu'il y ait modification de l'équilibre de la polymérisation. L'A T P ase de la H M M semble être activée par l'actine F en fonction de la concentration des deux protéines (actine F et actine G). On pense que la même interaction transitoire des deux protéines peut être à l'origine de l'activation de l'A T P ase et du changement de structure de l'actine F qui conduit à une accélération de la dépolymérisation.

L'ensemble des travaux amène à la déduction que la H M M forme bien les ponts entre filaments fins et filaments épais, c'est-à-dire que c'est bien à son niveau que se trouve localisée l'activité A T P asique de la myosine.

● *L'actomyosine :*

Conséquence de l'interaction de myosine et d'actine, l'actomyosine a fait l'objet de nombreuses études structurales, en particulier celles de Kemoto et Kitagawa (1968) qui ont étudié les différents schémas structuraux en fonction de la concentration moléculaire des solutions (KCl) dans lesquelles on l'observe. L'actomyosine naturelle, à une concentration moléculaire $\mu = 0{,}6$ mole/litre, peut se présenter sous différentes formes, mais plus particulièrement sous la forme décrite

originellement par HUXLEY en caractère cunéiforme, résultant de l'assemblage des molécules en tête de flèche et de branches collatérales de 700-1 200 Å de long et 20 Å de diamètre. Ces collatérales se greffent latéralement au niveau de la partie renflée de la molécule centrale et semblent, par leurs dimensions, pouvoir être rapportées à des molécules de L M M, leur point d'attache étant représenté par les « crosses de hockey » caractéristiques de la H M M. Des changements importants ont pu être observés au microscope électronique dans la constitution de l'actomyosine, lors de la diminution de la concentration moléculaire.

A $\mu = 0{,}4$, une agglutination partielle des collatérales de L M M conduit à un alignement en files plus ou moins parallèles des unités porteuses des filaments collatéraux, c'est-à-dire le groupe acto-H M M.

Dans l'intervalle $\mu = 0{,}3 - 0{,}1$, les collatérales de L M M convergent en fins filaments et se disposent en alternance avec les unités porteuses de filaments. Aussi peut-on dire que l'agglutination latérale de filaments d'actomyosine composites (acto H M M + L M M collatérale) provient de la fraction de L M M. Cette hypothèse dérive des observations suivantes :

1° L'acto-H M M est dépourvue de collatérale et ne présente pas d'agglutination latérale pour $\mu = 0{,}1$.

2° La digestion par la trypsine de l'actomyosine à $\mu = 0{,}6$ entraîne immédiatement la disparition des agglutinats de L M M à basse concentration moléculaire qui est alors pratiquement identique à la molécule acto-H M M à $\mu = 0{,}1$.

3° La digestion par la trypsine de l'actomyosine à $\mu = 0{,}2$ à divers intervalles de temps, conduit à une séparation des filaments centraux porteurs de collatérales avec les agglutinats de L M M.

3° *La tropomyosine :*

Elle représente 10 à 12 % des protéines des myofibrilles. Cette protéine est la seule à pouvoir constituer des arrangements ordonnés à trois dimensions appelés « cristaux ». En fait, il s'agit d'un gel très fortement orienté dans lequel les feuillet de macromolécules s'empilent régulièrement dans

l'espace grâce à l'interposition d'eau. Le degré d'hydratation de ces édifices est de 90 % et permet aux forces à longue distance de s'exercer et de maintenir la cohérence du gel. Son poids moléculaire est de 53 000 et son diamètre de 14,5 Å.

L'observation au microscope électronique des cristaux de tropomyosine a été faite in toto ou par coupes. Les clichés montrent un réseau dont les mailles mesurent 400 Å. Par comparaison avec les données de la diffusion des rayons X, il a été possible de montrer que cette distance correspond à la longueur de la molécule.

La tropomyosine étant susceptible de former des réseaux de mailles losangiques, une parenté morphologique avait été envisagée avec la strie Z en coupe transversale, mais différents arguments biochimiques et pathologiques n'ont pas confirmé cette hypothèse.

De très nombreux travaux sur la structure de la strie Z et sur sa nature biochimique ont été effectués. Huxley a longtemps soutenu l'hypothèse de la nature tropomyosinique de la strie Z, la tropomyosine étant à ses yeux le principal composant de celle-ci. La preuve que la tropomyosine n'était pas le seul constituant de la strie Z a été apportée par Hanson et Loroy : si la tropomyosine est localisée à la strie Z sous forme cristalline, elle doit également être associée aux filaments fins sous une autre forme, ce qui implique l'existence de deux structures différentes de cette protéine dans la myofibrille. En effet, Cohen et Longley ont montré que l'on peu expérimentalement obtenir deux formes de tropomyosine.

Par ailleurs, Corsi et Perry ont isolé à la fois actine et tropomyosine par extraction de la strie Z et de la bande I. Plusieurs travaux ont montré que la strie Z peut être effacée n'était pas affectée par ce traitement cela est du au fait que la tropomyosine liée à d'autres constituants protéiques (myosine B ?) était plus résistante à l'attaque de la trypsine que la tropomyosine libre.

Bien qu'il n'ait pas été possible d'identifier exactement les protéines de la strie Z, il apparaît peu probable donc que la tropomyosine ou la troponine forment à elles-seules la majeure partie de la strie Z. Une autre possibilité, actuellement objet

de nombreuses recherches, est représentée par l'alpha-actinine ou une combinaison de l'alpha-actinine avec d'autres protéines.

D'autres expériences basées sur l'extraction spécifique à l'aide de molécules d'urée (Rash, Shay et Biesele, 1968) effectuées sur la fibre musculaire striée, ont laissé intact les filaments fins, les filaments épais et la strie M, alors que la strie Z disparaissait, montrant ainsi que cette strie est constituée de protéines différentes de l'actine, de la myosine et de la protéine de la strie M. Si la littérature indique que les tropomyosines sont les seules protéines structurales présentes en quantité suffisante pour rendre compte de cette extraction de la strie Z, il semble cependant que la thèse d'une association lipoprotéique dans la strie Z soit étayée par l'existence d'une étroite association du matériau de la strie Z et des membranes cellulaires de nature lipoprotéique.

Comme on le voit, les hypothèses sont diverses et nombreuses et les problèmes posés par la strie Z, tant par sa structure que par sa nature biochimique, n'ont pas encore trouvé de solutions satisfaisantes.

4° *Données complémentaires relatives à la structures des protéines du muscle fournies par l'étude aux rayons X :*

Des trois protéines du muscle, seules la myosine et la tropomyosine appartiennent à la famille des protéines fibreuses. Elles sont donc caractérisées par des feuillets de chaînes dont l'espacement est lié à l'hydratation de la fibre. Comme pour le collagène, leur caractéristique spécifique est représentée seulement par la périodicité de la chaîne. La chaîne des protéines musculaires à une configuration pelotonnée caractérisée par une distance méridienne de 5,1 Å dans les diagrammes de diffraction aux grands angles. Cette hypothèse se relie à la nouvelle interprétation d'une structure hélicoïdale de chaîne émise par Crick.

Dans le cas de la myosine, une structure détaillée établie sur la base d'une configuration en hélice à trois chaînes, analogue à celle du collagène, a été proposée par Kielley et Harrington. Outre les rayons X, ce travail s'appuie sur les métho-

des de diffusion de la lumière et sur des considérations chimiques permettant la mesure du poids moléculaire.

Pour l'actine, les travaux aux rayons X n'ont donné que peu de résultats par comparaison au microscope électronique, et en particulier la diffraction aux grands angles ne montre pas l'équidistance de 5,1 Å.

A ces données s'ajoutent celles obtenues par diffusion aux petits angles : dans ce cas toutefois, les résultats sont moins clairs et moins faciles à interpréter que pour le collagène. En effet, le mucle considéré dans son ensemble conduit à une périodicité de 400 Å. On a supposé au début que l'actine imposait cette périodicité. Par la suite, l'examen de la tropomyosine a montré aussi une périodicité du même ordre. La myosine elle-même ne montre rien de ce genre, mais les composés L M M étudiés par Cohen comportent une périodicité de 428 Å. Il y a donc là une constance importante qui confirme les données de la microscopie électronique.

L'actine fibreuse observée seule montre une périodicité de 300 Å au microscope électronique ; d'autre part, Huxley suppose pour la chaîne un modèle hélicoïdal à deux chaînes, comparable à celui de Selby et Bear. Ceci conduit à un axe de symétrie ternaire permettant l'établissement de liaisons avec les filaments de myosine voisins.

On voit donc que microscopie électronique et travaux aux rayons X conduisent à une certaine identité de notion sur l'unité structurale au niveau moléculaire de la fibre musculaire striée.

## CHAPITRE IV

# *PHYSIOLOGIE STRUCTURALE : LE CYCLE PHYSIOLOGIQUE EXCITATION - CONTACTION - RELAXATION*

Un grand nombre de problèmes posés par la contraction musculaire peuvent être étudiés sur les seules myofibrilles, car elles représentent des unités contractiles indépendantes. En effet, on peut isoler des myofibrilles et provoquer leur contraction in vitro on peut également, comme l'a montré BARER (1948) faire contracter dans la cellule les myofibrilles indépendamment les unes des autres, à l'aide de microélectrodes. Ainsi les myofibrilles représentent un modèle plus simple que la fibre musculaire striée squelettique pour l'étude du cycle physiologique excitation-contraction-relaxation.

1° *Variations morphologiques au cours de la contraction.*

Ces changements de structure de la myofibrille au cours de sa contraction ou de son extension ont pu être suivis avec beaucoup de précision, soit sur la fibre musculaire entière au microscope interférentiel, soit sur des myofibrilles isolées au microscope à contraste de phase.

En microscopie optique, on constate que pendant la contraction, la bande A ne change pas de longueur alors que la bande I se raccourcit. Pour un raccourcissement de 65 %, la bande I disparaît même complètement, ainsi que la bande H. Dans la myofibrille en extension, la bande I est plus allongée ainsi que la bande H, mais la bande A ne change pas de longueur. A l'échelle des ultrastructures, HUXLEY a montré que les filaments épais de myosine ne changent pas de longueur et

que ce sont les filaments fins qui pénètrent plus ou moins profondément entre les filaments de myosine. Ainsi les variations de longueur des myofibrilles se traduisent par des glissements de faisceaux de filaments les uns par rapport aux autres, les filaments examinés ne varient pas en longueur.

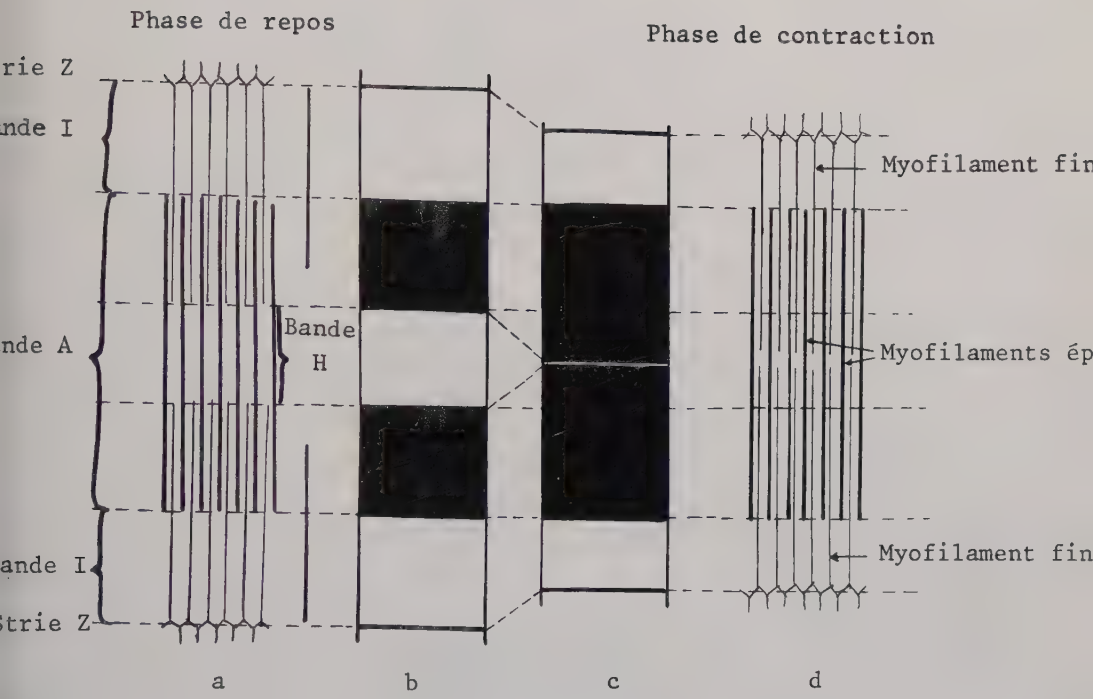
(Schéma n° 9 Schéma n° 10)

Il convient de se demander pourquoi les mouvements se font toujours dans le même sens lors de la contraction, c'est-à-dire dans le sens qui correspond à la rentrée des filaments d'actine entre les filaments de myosine. Ceci semble lié à l'architecture moléculaire des myofilaments, les molécules qui les constituent étant disposées selon des arrangements symétriques par rapport au milieu du sarcomère (bande H).

Après coloration négative, les filaments fins apparaissent formés par l'enroulement en double hélice de molécules globulaires d'actine. Si on observe le sens d'enroulement des filaments situés de part et d'autre d'une strie Z, on constate qu'ils sont de sens contraire. D'autre par, l'observation de filaments de myosine dans les mêmes conditions montre qu'ils sont formés de molécule (200 environ) accolées, disposées tête bêche et légèrement décalées les unes par rapport aux autres. Il est remarquable de constater que les filaments de myosine reconstitués in vitro, par précipitation à partir d'une solution de myosine, ont les mêmes caractères morphologiques que les filaments épais isolés à partir des myofibrilles.

Seule la contraction correspond à la production d'énergie mécanique les mouvements des myofilaments lors de la relaxation sont provoqués par la contraction des fibres musculaires antagonistes qui tirent sur les myofibrilles ; les myofilaments glissent alors librement les uns par rapport aux autres. La relaxation ne résulte donc pas de la production d'un travail à l'intérieur de la même fibre musculaire.

Des études relatives à la structure de la fibre musculaire pendant la contraction, faites par A. Pepe (1968), grâce aux anticorps marqués, ont permis de faire les deux déductions suivantes :




chéma n° 9

Schéma montrant les variations morphologiques du sarcomère au cours de la contraction. Quand le muscle se contracte, les myofilaments fins pénétrent entre les myofilaments épais (a et d). Au microscope optique, on voit la bande I devenir plus étroite et la bande H disparaître (b et c).

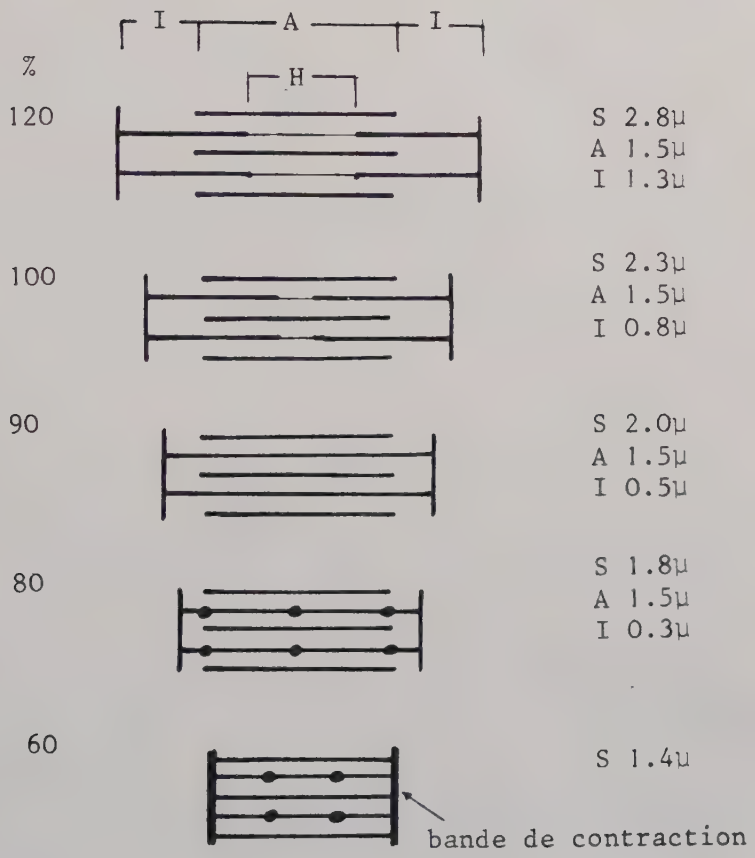



Schéma n° 10

Diagramme représentant la disposition des filaments d'un sarcomère de myofibrille. La longueur totale en pour cent de la longueur de repos est indiquée à gauche ; les longueurs du sarcomètre (S), du disque anisotrope (A) et du disque isotrope (I) à droite.

(D'après HANDSON et HUXLEY).

— il y a contact direct entre les filaments d'actine et de myosine à tous les stades de la contraction. En effet, lors de la pénétration des filaments fins dans le cadre des filaments épais, les anticorps ne sont plus décelables dans la partie de la molécule de myosine correspondant à la H M M ;

— il apparaît durant la contraction dans les filaments épais de petits changements de structure qui en imposent pour les sites antigéniques de la L M M de la molécule de myosine. L'accessibilité de ces sites antigéniques pour les anticorps est sous la dépendance de la longueur du sarcomère et donc de la position relative des myofibrilles.

Les rayons X semblent apporter une confirmation à la constance de la dimension des filaments considérés isolément. En effet, la périodicité de 400 Å observée sur le muscle demeure constante, que celui-ci soit contracté ou en extension. Si on admet que les deux systèmes de filaments décrits précédemment rentrent simplement l'un dans l'autre, à l'image de tubes télescopiques, ces résultats se justifient. Dans un schéma de ce genre, la molécule elle-même ne subit aucun changement de configuration. Ceci explique donc également que les diagrammes de diffraction aux grands angles ne se modifient pas non plus.

Si cette théorie de glissement filamentaire se justifie, elle implique :

— une disposition particulière des ponts, symétrique par rapport au milieu du sarcomère, ce dont nous avons déjà parlé ;

— une rupture simultanée de l'ensemble des ponts unissant les filaments fins et épais, et leur attachement au site suivant, selon une progression analogue à celle d'un système de roue dentée à cliquetis, chaque dent correspondant pour chaque pont à l'hydrolyse d'une molécule d'A T P (sch. n° 11);

— une modification fonctionnelle lorsque les filaments fins dépassent la zone médiane (overcontraction) puisque les

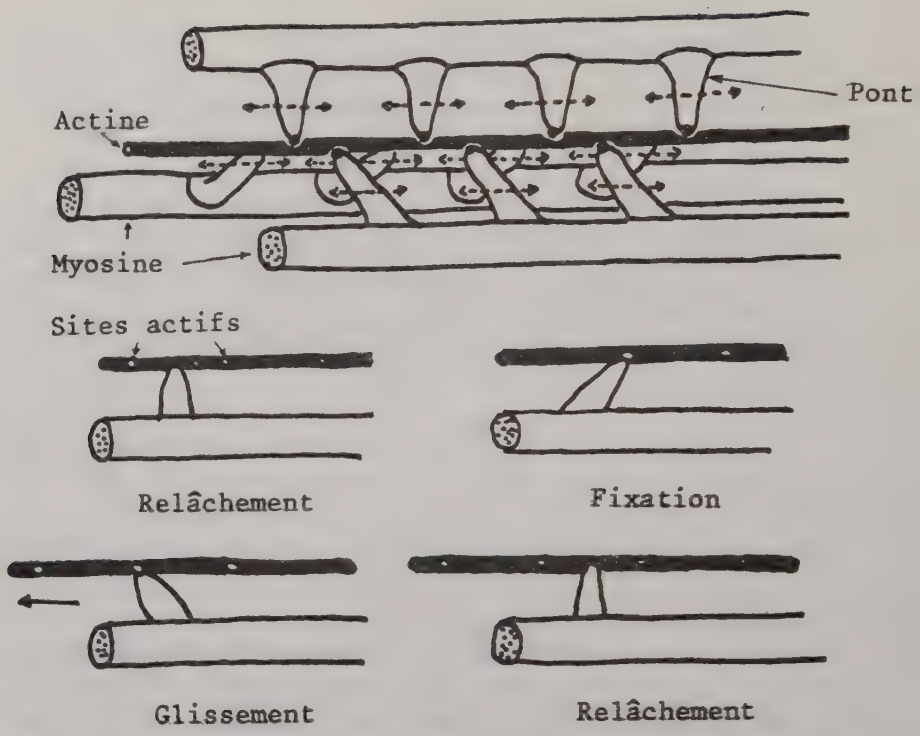



Diagramme montrant un site actif de la myosine et plusieurs sites actifs de l'actine. Lors de l'hydrolise de l'A T P par la myosine activée, un pont myosinique se fixe à un site actif d'actine puis se replie en entraînant le filament d'actine vers la portion médiane de la bande A. Se détachant ensuite, il répète cette opération au niveau du site suivant de l'actine, dans le sens distal, ce qui déplace l'actine à la manière dont le ferait un mécanisme à cliquet (d'après H. E. HUXLEY).

ponts vont, au-delà de cette ligne, être improprement orientés ; effectivement, HUXLEY a confirmé que cette overcontraction correspondait à une diminution de la tension développée par la fibre musculaire, et se traduisait par l'apparition d'une bande de contraction au niveau des myofilaments.

2° *Problèmes posés par la présence des bandes de contraction.*

A la suite des travaux de HUXLEY et HANSON, JAGENDORF et ELFVIN (1966) se sont penchés sur les conditions d'apparition des bandes de contraction. Leurs travaux ont porté sur

le muscle psoas glycériné du lapin contracté par un traitement à l'A T P, puis relaxé par l'E D T A (acide éthylène diamine tétracétique). Les sarcomères fixés durant la contraction sont caractérisés par l'apparition de bandes de contraction à la jonction des zones A et I. La formation de la bande de contraction est acompagnée par une diminution de longueur du filament épais sans augmentation du diamètre de celui-ci.

Dans les fibres maintenues en extension pendant la glycérination, les sarcomères contractés sous l'effet de l'A T P, présentent des bandes de contraction généralement assez dense. Quelques-uns de ces sarcomères qui sont assez petits ont encore de larges bandes H. En conséquence, bien que le glissement des filaments accompagne généralement la contraction, quand les fibres se contractent à partir de la longueur de repos, la contraction peut aussi intervenir sans glissement ; ceci est dû au raccourcissement des fibres du muscle tendu avec une zone étroite de chevauchement. La formation de la bande de contraction est donc un paramètre qui distingue clairement les fibres fixées durant la contraction de celles qui n'étaient pas contractées lors de cette fixation. Les mêmes observations faites sur les fibres relaxées montrent que ces bandes de contraction sont des modifications spontanément reversibles si on permet une relaxation suffisamment longue. Si le délai de relaxation est trop faible, la disparition de la bande de contraction peut être obtenue par une nouvelle tension de la fibre. Il a été montré, de plus, que la durée de relaxation n'influait pas sur la capacité de recontraction, et que cette seconde contraction pouvait se produire d'une façon aussi intense que la première. Le schéma ultrastructural du sarcomère recontracté est le même que celui vu dans les tissus fixés durant la première contraction, avec des bandes de contraction réapparaissant à la jonction A-I. Cette observation confirme donc la conclusion que la présence de bande de contraction est le seul élément strucural particulièrement caractéristique du tissu contracté quand différents degrés d'interpénétration des filaments sont trouvés dans les sarcomères fixés dans tous les états physiologiques.

3° *Dicussion du schéma proposé pour la contraction musculaire.*

Le schéma précédent peut s'expliquer de la façon suivante : au repos, actine et myosine ne sont pas liées, car l'A T P présente n'est pas hydrolysée. Lorsqu'un stimulant est appliqué au muscle, la myosine jouant le rôle d'enzyme, provoque la décomposition de l'A T P. Cette dernière favorise la liaison actine-myosine en présence de $Mg^{++}$ et $Ca^{++}$, et l'établissement de ces liaisons fera pénétrer les filaments d'actine dans le faisceau des filaments de myosine. Lorsque le muscle revient au repos, les liaisons formées se brisent et reviennent à l'état précédent. La présence d'A T P serait donc nécessaire à la rupture des liaisons latérales. Lorsque l'A T P disparaît, les liaisons se « verrouillent » et on a la rigidité cadavérique. Etant donné la répétition périodique des liaisons latérales entre actine et myosine, il est vraisemblable que ces liaisons s'établissent entre deux groupes placés ou amenés face à face. La contraction doit donc logiquement s'opérer par palier avec blocage périodique à chaque fois que les groupes correspondants se retrouvent en concordance.

4° *Importance et rôle respectif de l'A T P et des ions* $Ca^{2+}$ *et* $Mg^{2+}$.

De nombreux travaux font état du rôle spécifique que jouent les ions $Mg^{2\pm}$ et $Ca^{2\pm}$ dans le fonctionnement de la fibre musculaire striée ; en particulier on sait que l'ion $Mg^{2\pm}$ est indispensable au déroulement du cycle physiologique contraction-relaxation, sans toutefois que l'on soit en mesure de situer le niveau de son action. Les notions que l'on possède sur le rôle de l'ion $Ca^{2\pm}$ sont plus précises ; il intervient pour déclencher l'acte même de la contraction du système contractile. Il est important de préciser le rôle respectif de ces ions dans l'interaction spécifique de l'actomyosine avec l'A T P ; l'actomyosine étant, comme on le sait, un complexe protéinique purifié comprenant les principaux éléments moléculaires de l'appareil contractile du muscle strié et l'A T P la source d'énergie de la contraction musculaire.

L'A T P provoque en présence d'un excès d'ion $Mg^{2+}$, une dissociation réversible du complexe d'actomyosine, en deux constituants moléculaires qui se regroupent, si les conditions de force ionique et de pH sont favorables, en deux structures multimoléculaires identiques aux filaments épais et fins qui constituent les myofibrilles intactes.

Dans les conditions physiologiques, l'A T P provoque une dissociation de l'actomyosine en actine F et en une forme associée de myosine A. Cette dissociation qui est réversible, se produit, semble-t-il, quelle que soit la nature de l'ion divalent présent dans le milieu et quelle que soit la concentration de l'A T P. Les facteurs qui ne modifient pas l'aspect ou les dimensions des particules individuelles ne semblent influencer que les forces interparticulaires.

Cependant, il ne semble pas que la réaction de réorganisation moléculaire dont nous avons parlé précédemment, préside à l'acte physiologique de la contraction, mais réalise seulement les conditions nécessaires à sa manifestation. En effet, in vitro, l'actomyosine doit être préalablement mise au contact de l'A T P, de l'ion $Mg^{2+}$, pour réagir spécifiquement à l'adjonction de l'ion $Ca^{2+}$ dans le milieu réactif, par un processus de superprécipitation qui présente des analogies avec l'acte de contraction. Il s'agit d'une synérèse spectaculaire de la préparation avec, comme pour la contraction des myofibrilles, une augmentation importante de l'activité A T P asique. Comme la contraction, la super-précipitation semble être due à une attraction interfilamentaire.

A la suite de ces travaux réalisés par Martineau (1969) in vitro, on constate donc que si l'ion $Ca^{2+}$ semble jouer un rôle très indirect, l'ion $Mg^{2+}$ intervient à trois niveaux dans l'interaction de l'actomyosine et de l'A T P :

— au niveau de la dissociation du complexe qui ne se fait que si $[Mg^{2+}] \geqslant 6 \times 10^{-7}$ M, dissociation indispensable à la production de la superprécipitation ;

— au niveau de l'organisation des molécules en filaments avec $[Mg^{2+}] \geqslant 2{,}0 \times 10^{-6}$ M ;

— au niveau du phénomène de superprécipitation qui, en l'absence de l'ion $Ca^{2+}$, se produit immédiatement après l'adjonction d'A T P dans le milieu si $[Mg^{2+}] < 3{,}7 \times 10^{-6}$ M.

5° *Physiologie et biochimie de la contraction musculaire.*

Hill a étudié la contraction de myofibrilles à l'intérieur de la fibre musculaire, pour vérifier l'hypothèse selon laquelle ce phénomène serait la conséquence de l'activation d'une substance, qui diffuserait depuis la surface de la fibre jusqu'en son intérieur. Ses expérimentations le conduisent à conclure que le laps de temps séparant la contraction des myofibrilles superficielles et celle des myofibrilles situées profondément à l'intérieur de la fibre ne permet pas d'étayer une telle hypothèse. Il en conclut qu'une réaction et non une substance devait conduire le signal de la contraction à l'intérieur même de la fibre.

Les expériences de Huxley et Taylor, puis celles de Huxley et Straub démontrèrent que c'était une dépolarisation locale de la membrane sarcoplasmique qui se propageant à l'intérieur de la fibre, provoquait une contraction locale, si la dépolarisation initiale se situait en regard d'une triade. Comme le système T est la seule partie de la triade dont la continuité directe ait été mise en évidence avec la membrane sarcoplasmique, il semble probable que le système T serve de chemin à la conduction de l'excitation à l'intérieur de la fibre. Nous avons maintenant la preuve que la dépolarisation du sarcolemme provoque le déplacement des ions $Ca^{2+}$ à partir de leur compartiment intracellulaire durant le cycle contraction-relaxation. Durant la contraction, l'ion $Ca^{2+}$ n'agit pas directement sur les éléments en présence, à savoir les filaments d'actine et de myosine, mais il catalyse l'interaction de ces deux éléments, d'une part par activation de la myosine A T P ase, et d'autre part en modifiant la structure de l'actine par l'intermédiaire de la troponine (le récepteur de $Ca^{2+}$) et de la tropomyosine (le médiateur de l'action de la troponine sur l'actine) — (Ebashi et Endo, 1969).

Quand les ions $Ca^{2+}$ retournent de nouveau dans leur compartiment intracellulaire, l'interaction des myofibrilles cesse et il se produit la relaxation.

Le problème du mouvement des ions calcium, c'est-à-dire le phénomène de pompe calcique, est donc très important. Il est reconnu, à la suite de nombreux travaux biochimiques que le calcium est stocké dans le réticulum sarcoplasmique, et que le procédé de stockage est lié à l'activité A T P asique. Cette A T P ase stimulée par l'ion $Ca^{2+}$, est différente de l'A T P ase basique ; cette dernière toujours présente, n'a pas de rapport avec le mouvement calcique. Des travaux cytochimiques ont apporté des conclusions complémentaires au sujet de la localisation dans le réticulum sarcoplasmique de l'activité A T P asique et des dépôts calciques.

Les résultats des travaux cytochimiques concluent parallèlement à une localisation de l'activité A T P asique identique à celle de la pompe calcique, d'autant plus que ses sites représentent également la localisation du siège du cycle excitation-contraction, bien que ce phénomène de pompe calcique soit également localisé à certaines portions du réticulum sarcoplasmique (comme les vésicules terminales) en association avec certaines portions du sarcolemme pour former des unités fonctionnelles indépendantes du système T.

Il est donc certain maintenant que la contraction musculaire est sous la dépendance des mouvements calciques. Les recherches cytochimiques sur l'activité enzymatique sont rendues difficiles par l'existence du double problème de la persistance de ladite activité et de la conservation des tissus. Dans le réticulum sarcoplasmique, il a été montré que la pompe calcique liée à l'A T P ase est toujours associée à une A T P ase basique sans relation avec les mouvements des ions $Ca^{2+}$

Le mode de libération et de déplacement des ions $Ca^{2+}$ n'est pas encore complètement éclairci, mais la structure des membranes des triades et l'orientation longitudinale du réticulum sarcoplasmique semblent intervenir dans ce phénomène. Ceci est la conséquence des travaux biochimiques réalisés dans les laboratoires sur des portions de réticulum sarcoplasmique et de système T isolé par centrifugation à partir de muscle homogénéisé.

Ces fractions de tubules semblent être douées de trois propriétés spécifiques :

— une très grande affinité pour l'ion $Ca^{2+}$, ce qui conduit à des concentrations mille fois supérieure à la teneur normale des tissus en ion $Ca^{2+}$,

— un effet relaxant sur les myofibrilles contractées,

— une activité A T P asique élevée correspondant à l'A T P ase trouvée par KELLY et MEYERHOFF dans la portion granuleuse d'un broyat de muscle homogénéisé ; elle est stimulée par l'ion $Mg^{2+}$.

En accord avec HASSELBACH, l'effet relaxant des granules et des vésicules des sarcotubules sur la contraction des myofibrilles est expliqué par leur affinité pour le calcium. Les trois propriétés ont été combinées dans une hypothèse qui implique l'existence d'une pompe à calcium fonctionnant à l'A T P localisé à la membrane des sarcotubules.

De ces travaux biochimiques, il est difficile de déduire une localisation intracellulaire plus précise de la pompe calcique : est-elle localisée aux parois du système T, aux membranes du réticulum sarcoplasmique ou à des compartiments spéciaux de ces systèmes ?

Le système T apparaissant comme le chemin suivi par l'excitation pour pénétrer dans la fibre, ces tubules ont été considérés comme le compartiment intracellulaire dans lequel les ions $Ca^{2+}$ étaient stocké et d'où ils étaient libérés. Cependant, le volume du système T est inférieur à 0,5 % du volume de la fibre et semble être trop petit pour stocker le calcium.

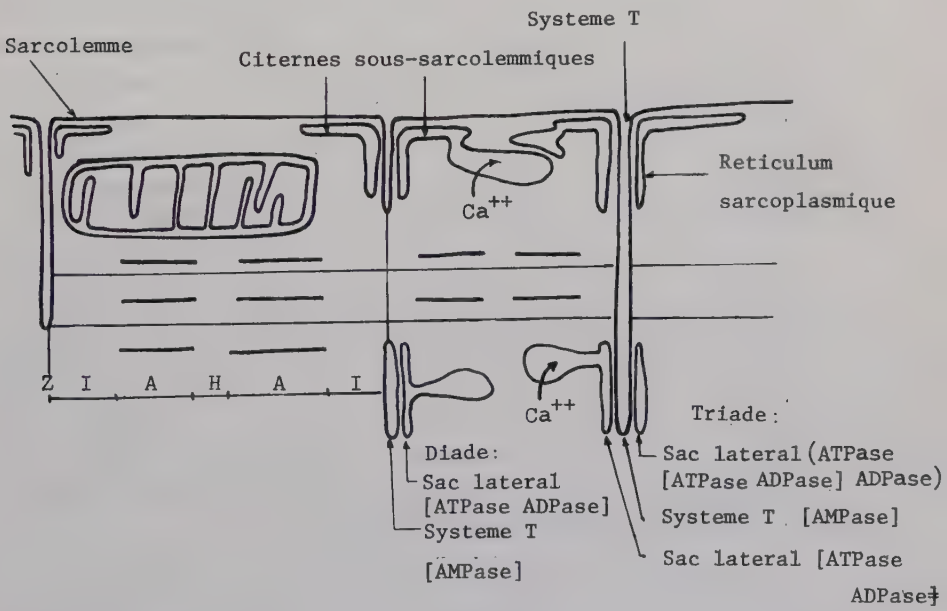
HASSELBACH a immergé brièvement du muscle squelettique de grenouille dans le glycérol, afin de détruire le sarcolemme, puis il a plongé le muscle dans une solution d'A T P, de $Mg^{2+}$, d'oxalate et de $Ca^{2+}$. Il a constaté l'apparition de zones opaques aux électrons, probablement dues à la présence de précipité d'oxalate de calcium, accumulées au niveau des triades et principalement au niveau des éléments latéraux. Des expériences identiques faites par CONSTANTIN sur une fibre musculaire dont le sarcolemme avait été disséqué et plongé ensuite dans une solution avec des ions $Ca^{2+}$, puis une solution d'oxalate, ont montré des dépôts d'oxalate de calcium au

niveau des sacs terminaux du réticulum sarcoplasmique. Sans traitement à l'oxalate, aucun dépôt ne pouvait être mis en évidence.

A la suite de ces différents travaux relatifs à la localisation de l'activité A T P asique au niveau du réticulum sarcoplasmique, on peut conclure que :

— le réticulum sarcoplasmique n'est pas un système uniforme, d'autant plus que, quelques parties du réticulum telles que les sacs terminaux et les vacuoles sous sarcolemmiques diffèrent sur le plan de l'activité enzymatique du reste du réticulum sarcoplasmique ;

— il est possible d'établir une discrimination entre les différents constituants des triades et des diades ; l'A T P ase se trouve dans les sacs terminaux et un enzyme active sur l'A M P au niveau du système T. (Schéma n° 12)




Représentation schématique des localisations spécifiques de l'activité enzymatique dans les diverses portions du réticulum sarcoplasmique.

— les vacuoles sous sarcolemmiques en regard de la strie Z, semblent être morphologiquement et chimiquement identiques aux sacs latéraux des triades.

Il semble également que les sarcotubules soient bien moins homogènes qu'on ne le pensait, et que leur activité se limite à celle des sacs terminaux et aux vacuoles sous sarcolemmiques. La difficulté de cette étude résulte des problèmes d'identification de l'A T P ase mise en évidence dans les expériences de cytochimie et l'A T P ase des sarcotubules en relation avec la pompe calcique. Pour régler ce problème, de nombreux travaux expérimentaux devront être réalisés à l'aide d'inhibiteurs et d'activateurs d'enzymes, travaux difficiles à interpréter, la plupart des inhibiteurs utilisés n'ayant qu'une action partielle sur l'activité enzymatique.

Néanmoins, les relations étroites des structures du réticulum sarcoplasmique avec la surface libre de la cellule et avec le système T, montrent bien leur synergie dans le fonctionnement musculaire, et montrent que les sacs latéraux et les vacuoles sous sarcolemmiques à activité A T P asique sont bien le siège de la pompe calcique.

6° On a tenté de calculer l'énergie libérée au cours du travail du muscle, à laquelle s'ajoute l'énergie dissipée en chaleur au cours de la contraction. La valeur de l'énergie totale correspond à 3,35 $10^6$ erg/cm3 par centimètre de contraction. Si cette énergie est produite par l'hydrolyse de l'A T P, sachant que la réaction produit 10 000 calories par mole, on peut calculer pour le même modèle proposé de la contraction musculaire, la distance que doivent parcourir les filaments l'un par rapport à l'autre avant de reformer leurs liaisons, soit 120 Å. Ceci est en accord avec les distances entre ces ponts observés au microscope électronique.

De même, en considérant que l'énergie déterminée ci-dessus est libérée en une seconde, ceci correspond à la rupture pour chaque liaison de 100 molécules d'A T P par seconde. Or, les observations in vitro ont montré que chaque liaison pouvait rompre 70 molécules d'A T P par seconde. Ce schéma semble donc vraisemblable.

Cependant, ce mécanisme de glissement amenant une liaison libre devant le site correspondant du filament voisin, exige apparemment des déplacements trop grands pour que les forces de Van der Waals mises en jeu suffisent à provoquer le glissement.

D'après HUXLEY, les liaisons latérales entre actine et myosine sont soumises à l'agitation thermique ; elles vibrent donc avec une amplitude d'autant plus grande que la chaleur dégagée est plus forte. Ceci favorise le rapprochement de deux liaisons libres placées obliquement. Lorsque le rapprochement est suffisant, les forces de liaison jouent et les deux groupes latéraux s'accrochent. La tension qui en résulte, comparable à celle de deux ressorts antagonistes, tire les deux filaments et amène les groupes actifs en concordance, d'où glissement.

En résumé, il y a un apport central d'énergie brisant les liaisons puis celles-ci vibrent par agitation thermique, ceci provoque alors la reconstitution de la liaison sur le site suivant. La tension produite est cause d'un glissement de l'actine sur la myosine. On peut imaginer un effet électrostatique entre deux filaments porteurs de charges de signe contraire. On peut supposer que l'actine se contracte très légèrement, reversiblement par polymérisation et dépolymérisation sucessives, ce qui la fait progresser, à la manière d'une chenille, entre les filaments de myosine.

Ces mécanismes ne sont encore que des hypothèses de travail ; elles ne sont pas vérifiées, mais semblent devoir susciter de nombreux travaux expérimentaux, ce qui prouve leur fécondité.

Comme nous l'avons vu au cours de la contraction, il y a consommation d'A T P et il existe dans la cellule musculaire diverses voies métaboliques qui lui permettent de régénérer l'A T P à partirde l'A D P. (Schéma n° 13)

1° Une première voie pour la régénération de l'A T P est une voie très directe : par une réaction de transphosphorylation, catalysée par la myokinase, enzyme particulière aux cellules musculaires, deux molécules d'A D P redonnent une molécule d'A T P et une molécule A M P.

2° Une seconde voie permet encore la reconstitution rapide de l'A T P. Le sarcoplasme des fibres musculaires renferme en effet un composé riche en énergie : la phosphocréatine chez les Vertébrés, la phosphoarginine chez les Invertébrés. Une transphosphorylation catalysée par la phosphocréatine-kinase permet de régénérer une molécule d'A T P selon la réaction :

phosphocréatine + A D P ——» créatine + A T P

3° Enfin, une dernière voie métabolique passe par la glycolyse. Si la cellule n'a pas assez d'oxygène à sa disposition, la glycolyse s'achève par une fermentation lactique anaérobie ; l'accumulation d'acide lactique gène alors la contraction ; on dit que la fibre se fatigue. Si la cellule est suffisamment oxygénée, l'acide pyruvique est dégradé en $CO^2$ au niveau des mitochondries. Les réactions d'oxydation sont coupées avec la phosphorylation de l'A D P qui régénère l'A T P. Le dernier processus est la phosphorylation oxydative.

Ainsi, comme nous l'avons signalé précédemment à propos de la dégradation des glucides, la cellule musculaire dispose de plusieurs voies métaboliques conduisant à la régénération de l'A T P. Les voies rapides et aérobies lui permettent de régénérer immédiatement l'A T P par transphosphorylation de l'A D P ou de la phosphocreatine. Il existe aussi pour la regénération de l'A T P des voies plus lentes, aérobie ou anaérobies, selon que la cellule dispose ou non d'oxygène.

La relaxation exige que soient rompus les liens entre actine et myosine, formés lors de la contraction et que, dans le même temps, l'activité A T P asique du complexe actomyosine soit inhibée. Comme le montrent des études récentes, c'est selon la concentration en ion $Ca^{2+}$ au niveau des myofilaments que les myofibrilles peuvent se contracter ou au contraire se relâcher : au-dessous d'un certaine concentration en ion $Ca^{2\pm}$ ($10^{-7}$ M), le libre mouvement des myofilaments est possible et l'activité A T P asique de l'actomyosine inhibée ; au-dessus de cette valeur, les myofilaments sont liés les uns aux autres et l'hydrolyse de l'A T P provoque la contraction. La relaxation

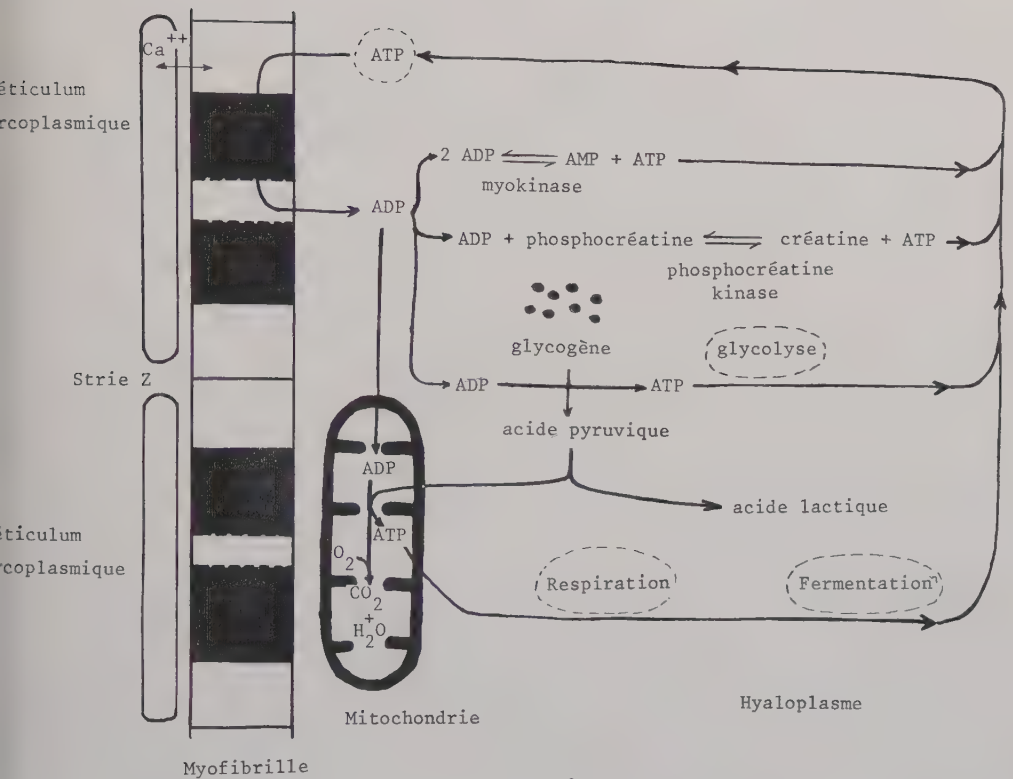



Schéma n° 13

Diverses voies métaboliques permettant de régénérer l'ATP hydrolysé au cours de la contraction musculaire. Les unes sont rapides (transphosphorylation de l'ADP ou de la phosphocréatine), les autres sont plus lentes et consomment du glycogène. La relaxation demande que le taux de calcium au niveau des myofilaments soit alors plus faible qu'au moment de la contraction. Le pompage du calcium est sans doute assuré par le réticulum sarcoplasmique.

n'est alors de nouveau possible que si le taux de calcium du sarcoplasme tombe au-dessous d'une certaine valeur ; le départ du calcium du site myofibrillaire est donc un facteur relaxant. La relaxation nécessite un pompage du calcium sarcoplasmique et il semble que, comme nous l'avons déjà montré, ce soient les mitochondries et les membranes du réticulum sarcoplasmique qui assurent ce pompage. Le calcium extrait est alors emmagasiné dans les cavités du réticulum ; il les quitte lors de l'excitation. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par le fait que les vésicules du réticulum sarcoplasmique, isolées à partir de la cellule musculaire sont, en effet, capables in vitro de concentrer très fortement le calcium dans leur cavité (HASSELBACH, 1964).

# CONCLUSION

## *LES DIFFERENTS TYPES DE FIBRES MUSCULAIRES SQUELETTIQUES*

Les différents éléments morphologiques jusqu'ici décrits l'ont été comme si toutes les fibres musculaires squelettiques extrafusales avaient la même structure. Or, ceci est inexact ; chez les Mammifères et l'Homme en particulier, les fibres musculaires ne forment une population homogène qu'à un examen superficiel.

Depuis longtemps, on avait distingué les muscles selon leur couleur rouge ou blanche (RANVIER - KUHNE). Les auteurs allemands, avec en particulier KRUGER, étaient revenus sur cette distinction entre fibres à contenu sarcoplasmique plus ou moins abondant, distinguant les fibres à substance contractile disposées en champs (Felder struktur) ou en fibrille (Fribrilleus struktur). Dans certains matériaux, un recoupement était possible entre cette apparence et le mode de fonctionnement, tonique ou phasique, de ces muscles ; mais, comme il n'existe dans la musculature squelettique des mammifères que d'exceptionnels éléments tonique, cette hétérogénéité perdit son intérêt pendant plusieurs décades.

Le développement et l'application des techniques histochimiques au muscle strié devait vite faire devenir apparent que toutes les fibres musculaires striées ne sont pas identiques, mais se différencient par l'intensité de la plupart des activités enzymatiques : phosporylase, déshydrogénase, D P N H ou T P N H diaphorases, ou leur teneur en glycogène, lipide... cette teneur ou cette intensité étant constante pour une fibre donnée sur toute sa longueur.

Eugel a étendu, à partir de 1962, des données au muscle humain normal et pathologique ; à la suite de Dubowitz, il a retenu la possibilité d'opposer deux types de fibres musculaires ayant une relation inversement proportionnelle entre leur teneur en enzymes oxydatifs et leur activité phosphorylasique ; l'activité myofibrillaire A T P asique (à pH = 9,4) permet également de distinguer les fibres (I) plus riches en enzymes oxydatifs et pauvres en A T P ase, et les fibres (II) plus riches en phosphorylase et activité ($Mg^{++}$ - $Ca^{++}$) A T P asique. D'autres auteurs (Romanul) poussent plus loin la subdivision et décrivent huit types de fibres qu'ils regroupent en trois classes. Les différences entre les groupes étant seulement quantitatives et reposant sur des techniques histochimiques ; il était important de rechercher s'il existait une corrélation suffisante avec les données biochimiques, physiologiques et morphologiques.

Dawson et Romanul ont montré, sur les muscles du rat, qu'il existait effectivement des différences quantitatives dans l'estimation biochimique de la plupart des activités enzymatiques entre muscle « rouge » et muscle « blanc », et démontré la validité de leur mise en évidence histochimique.

De nombreux travaux physiologiques (Eccles, Close), ont, par ailleurs, montré que dans la musculature squelettique des Mammifères, on pourrait distinguer par leur courbe de concentration, leur seuil de tétanisation, plusieurs types d'activités, « rapide », « lente » ou « intermédiaire ». Il est sous-entendu que les contractions des différents groupes de fibres se font en phase consécutivement à l'excitation par un même potentiel d'action, et que les propriétés dynamiques de ces groupes diffèrent seulement par des facteurs de temps.

Enfin, étant donné la localisation présumée de nombreuses activités enzymatiques, il convenait de vérifier si ces différences histochimiques correspondaient à des différences d'organisation de fibres musculaires. Les premiers résultats des études structurales sur le diagramme de différentes espèces, dues à Gauthier et Padykula, ont effectivement confirmé la notion d'une différence de densité et de répartition des mitochondries et des lipides entre ces fibres musculaires.

En fait, ces différences s'étendent également aux autres constituants subcellulaires de la fibre musculaire (HESS, SHAFIR) ; il existe en effet entre les types extrêmes (I) et (II) des différences portant également sur l'ordonnancement des myofibrilles, la largeur de la strie Z, la richesse et la disposition du réticulum sarcoplasmique. Les études confirment par ailleurs les données histochimiques et fonctionnelles concernant l'existence d'un type morphologiquement intermédiaire de fibre musculaire entre les fibres (I) et (II).

Ainsi se trouve établie actuellement la notion d'hétérogénéité des fibres musculaires dans la musculature squelettique des mammifères.

u : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

G. VAN.HAVERBEKE

u : Le Président de la Thèse

G. GUILHEM

Vu : le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

R. FLORIO

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 5 Mai 1971
Le Président de l'Université
Paul Sabatier

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE

L. LARENG

## BIBLIOGRAPHIE


1. — Aronson (J.). — A melting point for the birefringent component of muscle. J. Cell. Biol., 1966, 30, 453-464.
2. — Bennet (H.S.). — The structure of striated muscle as seen by the electron microscope. In the structure and fonction of muscle, 1960, vol. I, 137-181 (Bourne G. H., New York).
3. — Bloom (W.) and Fawcett (D.). — Texbook of histology. Saunders 1968, 270-285.
4. — Brandt (P. W.), Lopez (E.) Reuben (J.P.) and Grundfest (H.). — The relationship between myofilament packing density and sarcomere length in frog striated muscle. J. Cell. Biol., 1967, 33, 255.
5. — Brandt (P.), Reuben (J.) and Grundfest (H.). — Correlated morphological and physiological studies on isolated single muscle fibers. J. Cell. Biol. 1968, 38, 115-129.
6. — Davies (R.E.). — A T.P. and muscle contraction. Exploratory concepts in muscular dystrophy. Excerpta Medica Foundation, 279-286.
7. — Ebashi (S.). and Lipmann (F.). — Adenosine in phosphate linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle J. Cell. Biol., 1962, 14, 389.
8. — Fardeau (M.). — Ultrastructure de la fibre musculaire squelettique. Presse médicale, 1959, 77, 44, 1563-1566.
9. — Fardeau (M.). — Ultrastructure de la fibre musculaire squelettique. Presse médicale, 1959, 77, 39, 1341-1344.
10. — Favard (P.), Berkaloff (A.), Bourguet (J.) et Guinnebault (M.). — Biologie et physiologie cellulaire - Hermann, Paris 1967, 54-65.
11. — Florkin (M.) et Schoffeniels. — Biochimie et Biochimie moléculaire. Desver, 1967, 511-519.
12. — Franke (W.W.) and Schinkow. — Nuclear shape in muscle celles. J. Cell. Biol., 1969, 42, 326.
13. — Gauthier (G.F.) and Padykula (H.A.). — Cytological studies of fiber types in skeletal muscle. A comparative study of the mammalian diaphragm. J. Cell. Biol., 1966, 28, 333-353.
14. — Goldfischer (S.). The cytochimical localization of myoglobine in striated muscle of man and walrus. J. Cell. Biol., 1967.
15. — Gutmann (E.). — Basis muscle type differentiation. Exploratory concepts in muscular dystrophy. Excerpta Medica Foundation, 132-141.
16. — Hanson (J.) and Huxley (H.E.). — The structural basis of contraction in striated muscle. Society for Experimental Biology Symposium, 1955, n° 9, 228, University Press. Cambridge.
17. — Hanson (J.) et Lowy (J.) — The structure of filament and the origin of the axial periodicity in the I substance of vertebrate striated muscle. Proc. Roy. Soc. Londres, 1964, 160, 449-458.
18. — Hasselbach (W) and Elfirn (G.). — Structural and chemical asymenetry of the calcium transporting membranes of the sarco-

tubular system as revelated by electron microscopy. J. ultrastruct. Research, 1967, 17, 598-622.

19. — Huxley (H.E.). — The mechanism of muscular contraction. Scientific American, 1965, 213, 18-27.

20. — Ikemoto (N.), Kitagawa (S.), Nakamura (A.) and Gergely (J.). — Electron microscopic investigations of actomyosin as a function of ionic strength J. Cell. Biol., 1968, 39, 620.

21. — Ishikawa (H.). — Formation of elaborate networks of T system tubules in cultured skeletal muscle with special reference to The system formation. J. Cell. Biol., 1968, 38, 51-66.

22. — Jagendorf - Elfirn — Ultrastructure of the contraction-relaxation cycle of glycerinated rabbit psoas muscle. J. Ultrastructure Research, 1967, 17, 348-400.

23. — Jasper (D.). — Body muscles of the lamprey. J. Cell. Biol., 1966.

24. — Kelly (D.). — Models of muscle Z band fine structure based on a looping filament configuration. J. Cell. Biol., 1967, 34, 827.

25. — Knappeis (G.G.) and Carlsen (F.). — The ultrastructure of the Z disc. ni skeletal muscle. J. Cell. Biol., 1962, 13, 323.

26. — Knappeis (G.G.) and Carlsen (F.). — The ultrastructure of the M line in skeletal muscle. J. Cell. Biol., 1968, 38, 202.

27. — Krolenko (S.). — Changes in the T system of muscle fibres under the influence of influx and efflux of glycerol. Nature, 1969, 221, 966-968.

28. — Martineau (H.) et Harstrom (P.). — Interaction specifiques de l'actomyosine avec lésions $Mg^{2}\pm$ et Ca:± étudiées au microscope électronique. J. Ultrastructure Rechearch, 1969, 26, 251-261.

29. — Padykula (H.A.) and Geraldine (F.), Gautier. — Morphological and cytochimical characteristics of fibers types in normal mammalian skeletal muscle. Exploratory concepts in muscular dystrophy. Excerpta Medica Foundation, 17, 131.

30. — Padykula (H.A.) and Gauthier (G.F.). — Cytochimical studies of adenosine triphosphatase in skeletal muscle fibers. J. Cell. Biol. 1967, 18, 87.

31. — Pease (D.). — Structural features of unfixed mammalian smooth and striated muscle prepared by glycol dehydratation. J. Ultrastr. Research, 1968, 23, 280-303.

32. — Pepe (F.A.). — Some aspects of the structural organisation of the myofibril as revealed by antitody-staining methods. J. Cell. Biol., 1966, 28, 505-525.

33. — Pinset-Harstrom. — Etude de certains propriétés de làctomyosine en présence d'adénosine triphosphate à l'aide de la microscopie électronique. J. Ultrastructure Research, 1967, 278-290.

34. — Rash (J.), Shay (J.) and Biesele (J.). — Urea extraction of Z bands intercalated diks and desmosomes. J. Ultrastr. Research, 1968, 24, 181-189.

(*) 34 bis. — Rosati (G.). — Enzyme treatment of glycogen particles in rat liver and muscle. J. Ultrastructure Research, 1967, 18, 444-455.

35. — Sandborn (B.), Cote (M.), Roberge (J.) et Bois (P.). — Microtubules et filaments cytoplasmiques dans le muscle des mammifères. J. de Microscopie, 1967, 6, 169-178.

36. — Sommer (J.R.) and Hasselbach. — The effect fo glutaraldehyde and formaldehyde on the calcium pump of the sacoplasmic reticulum. J. Cell. Biol., 1967, 34, 902-905.

37. — Spiro (D.) and Hagopian (M.). — On the assemblage of myofibrils. Symp. of the Int. Society for cell. biology, 1968, vol. 6.

38. — Stromer (M.) and Rice (R). — Removal and reconstitution of Z line material in a striated muscle. J. Cell. Biol., 1967.

39. — Stromer (M.), Hartshorne (D.), Hueller (H.) and Rice (R.). — The effect of various protein fractions on Z and M line reconstitution. J. Cell. Biol., 1969, 40, 167-178.

40. — Walker (S.), Schrodt (R.) and Bincham (M.). — Electron microscope study of the sarcoplasmic reticulum at the Z line level in skeletal muscle fibrers of fetal and newborn rats. J. Cell. Biol., 1968, 39, 469-474.

41. — Walker (J.C.) and Schrodt (R.). — Triads in skeletal muscle fibrers of 19 day fetal rats. J. Cell. Biol., 1968, 37, 564-569.

42. — Wanson (J.C.) and Drochmans (P.). — Rabbit skeletal muscle glycogen. J. Cell. Biol., 1968, 38. 130-150.

43. — Zadunarsky (J.). — The localisation of sodium in the transverse tubules of skeletal muscle. J. Cell. Biol., 1966.

44. — Zobel (R.), Baskin (R.) and Wolfe (S.). — Electron microscope observations on thick filaments isolated from striated muscle. J. Ultrastructure Research, 1967, 18, 637-650.